UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNÉE 1949 N° 41

Granulome vénérien de Mc Leod
ET
Sarcome de Sticker

THÈSE
pour le Doctorat de Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1949

PAR

RENÉ ALQUIÉ

JURY
- MM. NANTA, *Président*
- SENDRAIL, GADRAT, BAZEX — *Assesseurs*
- M. LAPORTE, *Suppléant*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1949

Granulome vénérien de Mc Leod
et
Sarcome de Sticker

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNÉE 1949 N° 41

Granulome vénérien de Mc Leod
ET
Sarcome de Sticker

THÈSE
pour le Doctorat de Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1949

PAR

RENÉ ALQUIÉ

JURY { MM. NANTA, *Président*
SENDRAIL
GADRAT
BAZEX } *Assesseurs*
M. LAPORTE, *Suppléant*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE.
Assesseur	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. GARIPUY.	MM. RISPAL.	MM. CLERMONT.
LAFFORGUE.	RIBAUT.	SERR.
MÉRIEL.		ARGAUD.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	VALLOIS, LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique oto-rhino-laryngologique et maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET (M.).
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie	MM. POULHÈS (Ch. de f.).
Histologie	BIMES (ch. d. f.).
Médecine : MM. GADRAT, DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.). — Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Obstétrique	PONTONNIER (C. de f.).
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.

R. UNIV. BIBLIOTHÈQUE LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaires aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ.
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET.
Clinique de la tuberculose	MOREL, DAMBRIN (P.).
Parasitologie	LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BAÏSSET.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Secrétaire de la Faculté	M. ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(*Délibération en date du* 12 *mai* 1891.)

A MA MERE

A MON PERE

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. NANTA

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques.

Qui nous a suggéré ce travail et nous a guidé dans son élaboration. En témoignage de vive gratitude et de profond respect.

À NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. SENDRAIL

Professeur de Pathologie Générale et de Médecine Expérimentale,
Mainteneur de l'Académie des Jeux Floraux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GADRAT

Médecin des Hôpitaux,
Professeur Agrégé à la Faculté.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BAZEX

Chargé de Cours à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur Agrégé à la Faculté.

En respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PUGET

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

PREFACE

Avant d'aborder le sujet de notre thèse, nous nous faisons un devoir de rendre hommage à nos maîtres pour la collaboration généreuse qu'ils ont bien voulu nous accorder.

Nous tenons à remercier tout particulièrement M. le Professeur NANTÀ qui, tout au long de l'élaboration de cette étude, n'a cessé de nous diriger par ses conseils, et par la communication de documents personnels, nous a permis de donner plus de poids à notre argumentation.

Nous sommes infiniment reconnaissants à M. le Dr BAZEX qui nous a guidé dans ces recherches, n'épargnant ni son temps ni sa peine.

Notre gratitude va aussi aux maîtres de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, MM. les Professeurs LASSERRE et PUGET, et à M. le Docteur-Vétérinaire LACOUR, qui, en nous donnant généreusement connaissance des résultats de leurs observations et en nous fournissant les matériaux d'examen, ont permis l'entreprise de cette étude.

INTRODUCTION

Nous nous proposons ici de chercher, dans des comparaisons soit cliniques, soit histologiques, soit microbiologiques, les traits susceptibles de définir la position de la maladie de Sticker (sarcome vénérien du chien) par rapport à des affections choisies aussi bien dans le domaine de la pathologie animale que de la pathologie humaine.

Notre thèse présente donc plusieurs chapitres bien tranchés, soit cliniques, soit histologiques, soit microbiologiques, comportant les uns et les autres, selon les cas, un parallèle avec certaines notions acquises de la médecine vétérinaire et humaine. Il semblera peut-être qu'il n'existe aucun lien entre ces divers chapitres; si, en effet, nous avons tenté de passer en revue des documents aussi hétérogènes que ceux que nous présentons, c'est uniquement pour retenir les termes de comparaisons qui ne constituent pas une démonstration, dans l'état actuel des choses.

Le sarcome de Sticker a été considéré, depuis le début de son identification en 1876, en passant par la définition plus complète qui en a été donnée par Sticker en 1904-1906, jusqu'aux travaux modernes, parfaitement représentés par la monographie de De Monbreun et Good-

PASTURE, comme une vraie tumeur, à laquelle l'épithète de sarcome contagieux du chien ou de lymphosarcome transmissible conférait un caractère particulier dans l'état de nos connaissances, du fait de sa contagiosité, dont l'origine vénérienne est généralement acceptée.

Bien qu'il fut, par quelques caractères, susceptible d'être classé parmi les tumeurs à virus et que l'on n'ait jamais pu mettre en évidence de virus filtrant, il était cependant assimilé sans plus, ainsi que le disent expressément les auteurs américains précités, à une vraie tumeur. Les mêmes auteurs disent qu'à l'exemple des investigations antérieures, ils n'ont pas réussi à isoler un agent séparable des cellules tumorales fraîches, ajoutant qu'il est d'une évidence positive que la cellule tumorale est l'agent étiologique de la maladie.

Nous avons pu recueillir un grand nombre de documents cliniques à la faveur de la série exceptionnelle de faits observés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse dans ces dernières années.

Les maîtres de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse ont remarqué, il y a déjà plus de dix ans, une répartition géographique particulière à leur région. Alors que AULER et WERNICKE ont relevé en 1932, sur 585 cas de tumeurs du chien, 8 fois seulement des tumeurs de STICKER, la région toulousaine en fournissait quelques années plus tard plus de vingt cas par an. En 1948, la fréquence de l'affection atteignait les proportions d'une véritable épizootie : 66 cas en douze mois (on trouvera toute la documentation voulue excellemment rapportée dans la thèse vétérinaire de LACOUR à ce point de vue). Peu de temps après, ayant appelé leurs collègues de la Faculté de Médecine de Toulouse à l'examen histologique

et bactériologique de l'affection, la multiplication de ces sarcomes pouvait être considérée comme atteignant le rythme de 8 à 10 cas par mois, c'est-à-dire d'une centaine par an. Le caractère épidémique apportait donc un élément d'appréciation nouveau et les investigations cytologiques, sur lesquelles avait porté avec prédilection l'effort de MM. Nanta et Bazex, ont orienté les recherches vers une voie nouvelle.

Malgré le démenti des recherches bactériologiques précitées, il était clair qu'il fallait orienter les conceptions vers un rapprochement avec les sarcomes à virus. Cette vue a été affirmée et les termes en ont été résumés dans trois notes, la première à l'Académie de Médecine, la deuxième à la Société de Dermatologie de Paris (10 mars 1949), la troisième à la Société d'Hématologie de Paris (17 mars 1949). Nous donnons ici, *in extenso*, le texte de ces deux dernières notes, publiées sous la signature de MM. Nanta, Lasserre, Bazex et Puget.

Communication à la Société de Dermatologie de Paris
10 Mars 1949

« Le granulome vénérien du chien, affection généralement bénigne, contagieuse, mais évoluant dans quelques cas comme certains sarcomes transmissibles des animaux, et considérée donc comme un sarcome ou un lymphosarcome, ne peut être comparé à aucune maladie vénérienne humaine. Cliniquement toutefois et par certaines inclusions protoplasmiques, il évoque le granulome vénérien de Mc Leod, dont il se sépare nettement au point de vue histologique.

« Histologiquement, c'est au mycosis fongoïde de l'homme qu'il peut être comparé, bien que les images cyto-

logiques montrent très peu de cellules de type lymphocytaire et une monomorphie cellulaire remarquable qui diffère, du reste, du lymphosarcome: cette dénomination injustifiée est adoptée par certaines écoles américaines, allemandes et italiennes, et sert à étiqueter une affection très généralement bénigne et curable, voisine des granulomatoses ou réticuloses bénignes. »

Communication à la Société d'Hématologie de Paris :
17 mars 1949.

« Le sarcome de Sticker représente une forme des plus curieuses des tumeurs transmissibles animales, par son étiologie, par son évolution et par sa cytologie.

« Il s'agit en effet d'une affection du chien, strictement vénérienne comme la syphilis ou la blennoragie de l'homme, évoluant sous forme de tumeurs à siège génital, bénignes et régulièrement curables dans la très grande majorité des cas, pourvues assez souvent d'une formule histologique de sarcome que dément non seulement la bénignité clinique mais encore la cytologie des éléments cellulaires. Les tumeurs sont inoculables et réinoculables assez régulièrement.

« Parmi cet ensemble de caractères contradictoires, la plupart ont été parfaitement étudiés, d'autres, comme la position cytologique, nous ont paru devoir être reconsidérés. A la faveur d'un matériel exceptionnellement abondant — plus d'une centaine de cas observés en un an, outre plusieurs cas d'inoculation — nous pouvons essayer de préciser la position nosologique de l'affection, si controversée. Il nous a paru en effet que l'interprétation cytologique des nappes cellulaires était plus en harmonie avec la bénignité évolutive qu'avec la terminologie cou-

ramment adoptée, de sarcome, et pouvait être éclairée par une comparaison avec la réticulose du mycosis fongoïde de l'homme et avec celle de la forme granulomateuse (réticulaire) de la leucémie des poules, décrite en 1937 par OBERLING et GUÉRIN. »

Terminologie.

« Le sarcome de Sticker, pour la commodité du terme, doit à notre sens conserver sa dénomination, par opposition à celles de granulome vénérien, de lymphosarcome du chien, de sarcome, etc..., qui sont plus souvent adoptées dans la littérature étrangère.

« Le terme de granulome vénérien, dans sa signification purement clinique, a certes l'avantage d'être conforme à la bénignité de la maladie, mais il comporte l'affirmation d'un polymorphisme cellulaire qui n'est pas celui de ces tumeurs en général.

« Celui de lymphosarcome du chien, admis par les auteurs américains, allemands et italiens, est inexact : il repose uniquement sur la formule histologique de « sarcome à cellules rondes » que l'on trouve dans un petit nombre de cas et dont la nature lymphocytaire est, selon notre expérience, toujours controuvée. Nous ne nions pas que cette formule puisse exister. Quelles ne sont pas les variations observées dans la leucémie transmissible des poules? Mais, dans tous les cas que nous avons examinés, nous n'avons jamais trouvé que l'infiltration cellulaire fût de type lymphoïde. Sur les frottis par impression on ne rencontre pas, parmi les cellules mononuclées plus ou moins libres ou groupées, tassées ou isolées, d'éléments de la série lymphoïde, typiques ou atypiques. La nature de l'appareil protoplasmique granuleux n'est pas celui de la

série lymphocytaire, malgré quelques contradictions. Le réseau nucléaire est incontestablement celui de la lignée histiocyto-réticulaire évoluant vers le promonocyte, le monocyte ou la plasmazelle non lymphoïde.

« Nous désignerons donc les nappes cellulaires des tumeurs de Sticker comme constituant (éventuellement un hémocytoblastome) un promonocytome réticulaire (que nous rapprocherons plus loin du réticulome monocytaire du mycosis fongoïde), rejetant catégoriquement le terme de lymphosarcome. »

La question des sarcomes transmissibles.

« Le virus, probablement filtrant, n'a pas été mis en évidence, de sorte que les auteurs concluent en général à un virus non filtrant (1). D'autre part, il ne s'agit pas non plus en général de tumeurs à évolution sarcomateuse.

« Dans 96 cas sur 100 que nous avons personnellement suivis, l'évolution des tumeurs a été celle de tumeurs bénignes, régulièrement ou facilement curables par la thérapeutique, très radiosensibles. Les circonstances de la transmission naturelle — contamination par le coït — jointes aux caractères précédents, assignent une place à part dans le chapitre des soi-disants sarcomes transmissibles ou des « sarcomes à virus » dans lequel il est convenu de classer le sarcome de Sticker.

« Les remaniements de la formule hématologique que

(1) « Nous réservons ici la question des corps sphériques, soit intraprotoplasmiques, soit libres, fréquents et parfois abondants, selon notre expérience, dans le sarcome de Sticker et qui peuvent être comparés aux corps de Bollinger de la variole aviaire ou aux inclusions du virus de Gönnert. »

nous avons parfois observés (monocytomes) nous laissent pressentir qu'il peut exister des formes leucémoïdes.

« Dans quatre cas sur 100 seulement, l'évolution des tumeurs — généralisation, métastases, cachexie — a été celle de tumeurs malignes. Il est donc possible que le sarcome de Sticker trouve sa place tout à côté de la leucémie transmissible des poules. Mais, que recouvre cette étiquette ?

« La leucémie transmissible des poules comporte selon les cas une évolution vers une forme d'hyperplasie myéloïde, d'une érythroblastose, vers des tumeurs, vers une anémie aplastique, vers un type granulomateux : en somme, une gamme assez variée de lésions hyperplasiques, néoplasiques, aplasiques, voire inflammatoires (réticulaires). Dans ces conditions, c'est la notion même de sarcome qui doit être élargie. Et telle est la raison pour laquelle nous ne voyons pas d'inconvénient à conserver le terme commode de « sarcome de Sticker », étant entendu que cette maladie bénigne peut comporter rarement des formes malignes et bien qu'il ne soit pas de bonne doctrine de définir une règle par ses exceptions.

La réticulose du mycosis fongoïde.

« Il est entendu que l'on ne saurait séparer la pathologie animale de la pathologie humaine, tout en se gardant de conclure de l'une à l'autre. D'un autre côté, une classification purement anatomique dressée à l'intérieur de l'une comme de l'autre, peut être utilement modifiée par des arguments soit cliniques, soit histologiques empruntés à l'une ou l'autre pathologie,

« C'est pourquoi la position nosologique du sarcome de Sticker, que l'on doit réviser, comme nous venons de le dire, en tenant compte de la bénignité évolutive habituelle, peut être en outre précisée par un parallèle avec le mycosis fongoïde de l'homme.

« L'histiocytose ou la réticulose du mycosis fongoïde sont certes plus polymorphes, plus orientées vers la prolifération réticulaire ou lymphocytaire. Elles aboutissent à la constitution de tumeurs véritablement granulomateuses, alors que les nappes cellulaires du sarcome de Sticker sont beaucoup plus monomorphes, par endroits presque uniquement monocytaires ou monocytoïdes, que la prolifération cellulaire est bien souvent masquée, etc... Mais, à ces nuances près, les deux processus représentent des types de prolifération intermédiaires selon les cas entre la néoplasie et l'hyperplasie, entre l'hyperplasie et l'inflammation, bourrés de figures de mitoses, très radiosensibles, régulièrement curables à presque tous les stades de l'affection malgré l'évolution finale vers la cachexie du mycosis fongoïde.

« Il n'est pas jusqu'aux formes sarcomateuses de ce mycosis fongoïde qui n'apportent un argument d'analogie avec les formes — plus exceptionnelles du reste — malignes, sarcomateuses de la maladie de Sticker.

« Nous dirons donc en conclusion qu'ayant rejeté le terme de lymphosarcome du chien et proposé la définition cytologique de « monocytose réticulaire » pour désigner la formule du sarcome de Sticker, il nous apparait bien que ce type de tumeurs à évolution bénigne occupe vraisemblablement une place à part dans le chapitre des tumeurs à virus. Il ne doit être défini comme un sarcome vrai — promonocytome réticulaire ou hémocytoblastome

malin — qu'exceptionnellement, ainsi qu'il advient pour le mycosis fongoïde de l'homme — réticulose inflammatoire spécifique ou granulomatose — évoluant plus souvent vers le sarcome. »

Signalons que les formations soit intraprotoplasmiques, soit libres, décelées par MM. NANTA et BAZEX, nous conduiront à établir une comparaison avec une autre affection de l'homme, vénérienne, le granulome inguinal, connu en pathologie tropicale et du reste à peu près ignoré en France.

Dans la note précitée à la Société d'Hématologie, les auteurs toulousains, insistant sur l'assimilation qui leur paraissait s'imposer avec une forme de sarcome à virus, la leucémie transmissible des poules, ont déclaré réserver l'examen d'un chapitre assez largement esquissé dans le travail précité de De MONBREUN et GOODPASTURE, celui des inclusions protoplasmiques osmiophiles. C'est ce point qui fait l'objet particulier de notre étude présente. Toutefois, n'ayant pas disposé des moyens d'investigation (centrifugation, transmission par inoculations multiples, examen au microscope électronique, culture des tissus, etc...) qui s'imposent actuellement à tout chercheur en matière de sarcome à virus, nous avons été amenés à établir surtout une comparaison entre les documents personnels cytologiques recueillis par les maîtres toulousains et la documentation aussi abondante que variée concernant, dans la littérature des maladies à virus animales, les images parasitaires ou pseudo-parasitaires comparables à celles qui avaient été étudiées à Toulouse par MM. NANTA, LASSERRE, BAZEX et PUGET.

En dehors des documents cytologiques personnels que nos maîtres nous ont généreusement fournis sur la cyto-

logie du sarcome de Sticker et en dehors de leur confrontation avec le chapitre précité des granulomatoses humaines, notre étude comporte une revue générale des figures parasitaires bien connues de quelques spécialistes seulement, concernant les ultra-virus dans les maladies animales.

Nous pensons, par cette revue générale, non seulement devoir résumer et rassembler des notions éparses dans la littérature virologique vétérinaire mais ainsi définir un protocole de recherches que des auteurs, disposant d'un outillage qui nous a fait défaut, pourraient éventuellement préciser.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE DU SARCOME DE STICKER

NOWINSKY, le premier, en 1877, individualisa chez le chien, parmi les polypes des muqueuses génitales, une tumeur transmissible par le coït. Depuis, de nombreux auteurs ont comme lui réussi à transmettre expérimentalement la tumeur par implantation de cellules tumorales à partir d'animaux malades. Ainsi, en Allemagne, STICKER inocula la maladie à soixante chiens et à deux renards. En 1898, WASHBOURN et SMITH établissent le mode de contagion par le coït.

Le sarcome de Sticker a été signalé dans de nombreux pays : en Amérique du Nord, en Afrique du Sud, en Asie (Japon, Indochine). En Europe, il a surtout été décrit en Angleterre, en Allemagne, en Italie, en Espagne et en Russie. Il semble assez fréquent dans le Sud-Ouest de la France.

Cette affection atteint uniquement l'espèce canine dans toutes ses races (FEDMANN). Les tentatives de transmission à d'autres espèces (chat, cobaye, rat, souris, etc...) ont échoué, exception faite pour le renard. Si les tumeurs peuvent apparaître à tout âge, entre un an et demi et

treize ans (Lasserre et Lombard), on ne la rencontre pas avant la maturité sexuelle et elle est moins fréquente dans la vieillesse, l'âge optimum étant compris entre trois et huit ans.

Malgré le nombre important d'expérimentations pratiquées dans le but de résoudre le problème étiologique, celui-ci reste posé. Aucun germe animé n'a pu être isolé jusqu'à présent, l'intégrité cellulaire s'avérant indispensable à toutes les transmissions expérimentales. Au contraire, ont échoué toutes les tentatives d'isolement d'un agent causal indépendant de la cellule tumorale.

Description clinique.

Cette tumeur vénérienne siège sur les muqueuses génitales : vestibule et vagin de la chienne, pénis, fourreau, prépuce du chien. La phase de début, variable dans sa durée et de limites incomplètement précisées, passe le plus souvent inaperçue. Il faut en arriver à la période d'état pour remarquer l'évolution suivante :

Chez le mâle : Le léchage fréquent de la région préputiale, dû à une irritation prurigineuse, ainsi qu'un écoulement glaireux attirent l'attention du propriétaire. En examinant la muqueuse pénienne, on peut constater la présence de petites élevures hémisphériques, bien circonscrites, de la taille d'un grain de mil, de couleur grisâtre ou parfois rougeâtre. Ces éléments sont fermes, non liquidiens et présentent l'aspect de « crêtes de coq ».

Peu à peu, en quelques mois, les nodules forment par confluence une seule tumeur, friable, saignant au simple contact, d'un volume variant de celui d'une framboise à

celui d'une grosse noix, déformant alors le fourreau. L'orifice préputial est souvent souillé par un exsudat muco-purulent. Le coït peut être douloureux et par irritation, la tumeur peut s'ulcérer superficiellement, donnant des hémorragies d'abondance variable qui colorent en rouge le muco-pus préputial.

Chez la femelle : Une exsudation à la commissure vulvaire et un léchage fréquent de la région attirent d'abord l'attention. L'examen montre plusieurs petites élevures de la région vestibulo-vaginale. Elles confluent comme chez le mâle pour donner une ou plusieurs tumeurs, parfois d'un volume important qui peut remplir tout le vagin et même s'extérioriser à la vulve. Au bout d'un temps variable, la tumeur saigne au moindre contact.

Evolution.

Ces tumeurs tendent à envahir en profondeur les tissus avoisinants, mais conduisent rarement l'animal à la mort. L'état général est longtemps bien conservé. Parfois, du fait de la rétention urinaire par obstruction et de l'infection secondaire ascendante, l'amaigrissement progressif et la cachexie surviennent. Classiquement, les métastases, quoique très rares, peuvent se faire vers les ganglions lymphatiques, la peau, le foie, le rein, la rate et le poumon. La régression spontanée est exceptionnelle.

Anatomie pathologique.

Par les méthodes ordinaires d'examen histologique (coloration hématoxyline-Van-Gienson, hématéine-éosine, Dominici), on a, au premier abord, l'impression d'infil-

tration homogène; mais en réalité, un examen approfondi montre qu'il n'en est rien et que ces cellules se présentent sous des aspects très divers.

1° *Classification des principales cellules rencontrées.*

a) Cellules jeunes à noyau clair régulièrement arrondi ou ovalaire constitué par de la chromatine peu dense, finement distribuée et contenant un ou deux nucléoles. Tout autour, on aperçoit une couche de protoplasma peu épaisse formant une couronne de faible diamètre et homogène. Il n'y a pas de granulations (après coloration au Dominici);

b) Des cellules jeunes assez voisines des précédentes, mais à noyau encoché et parfois réniforme où la chromatine est encore plus lâche et le protoplasma plus abondant; la cellule étant beaucoup plus volumineuse, le contour est assez irrégulier, polygonal et il s'en échappe quelques prolongements assez courts; le protoplasma est bourré de vacuoles qui contiendraient des lipoïdes pour De Monbreun et Goodpasture. Dans certaines, elles sont si nombreuses et si volumineuses qu'on a l'impression qu'il est totalement absent, et en certains endroits on aperçoit quelques granulations colorées en noir par l'hématoxyline.

c) Des cellules ayant l'aspect de lymphocytes, c'est-à-dire de petites dimensions, arrondies ou ovalaires à noyau volumineux constitué par un réseau chromatinien très tassé avec, par endroits, des plages plus claires donnant l'aspect d'un pseudo-nucléole. Autour du noyau, il existe une mince couche de protoplasma basophile (Dominici).

d) Certaines cellules, simulant les grands lymphocytes : leur dimension est une fois et demie celle des cellules précédemment étudiées. Leur noyau est identique à celui des petits lymphocytes, mais leur protoplasma est plus abondant et plus fortement basophile; souvent le noyau présente une disposition excentrique.

e) Parfois les cellules bien qu'elles aient la dimension d'un grand lymphocyte, présentent un noyau plus volumineux, réniforme et à disposition excentrique; la chromatine est irrégulièrement disposée d'éléments tantôt minces, tantôt épais, assez lâchement entrecroisés. Ils donnent l'impression de monocytes.

f) Parfois, les cellules sont losangiques ou quadrangulaires, à protoplasma abondant et acidophile, à noyau ovalaire et central, souvent agglomérées en pseudo-placards et ayant l'aspect de cellules épithélioïdes dont elles se différencient par le fait que les limites sont toujours nettement distinctes.

g) Des cellules en mitose : ces mitoses sont presque toujours typiques.

h) Des cellules de petite dimension à noyau foncé et excentrique, à protoplasma basophile à la périphérie, ayant l'aspect de cellules plasmocytoïdes.

La charpente est constituée par du tissu conjonctif banal toujours plus dense autour des vaisseaux. Ces vaisseaux de moyen calibre ne présentent rien de particulier et leur endothélium peut proliférer. Ils sont assez fragiles, se déchirent facilement et le sang s'épanche entre les cellules. On voit souvent des cellules se détacher de la paroi et tantôt tomber dans la lumière, tantôt se glisser dans la masse tumorale elle-même.

A la périphérie de la tumeur, il se forme des strates très épaisses qui séparent nettement la région malade du tissu sain.

i) Exceptionnellement, on aperçoit quelques polynucléaires neutrophiles.

Nous insistons sur le fait qu'en apparence l'on ne trouve pas :

De cellules jeunes de la série granuleuse;
De plasmocytes vrais;
De cellules géantes;
De mitoses atypiques;
D'atypies cellulaires accusées.

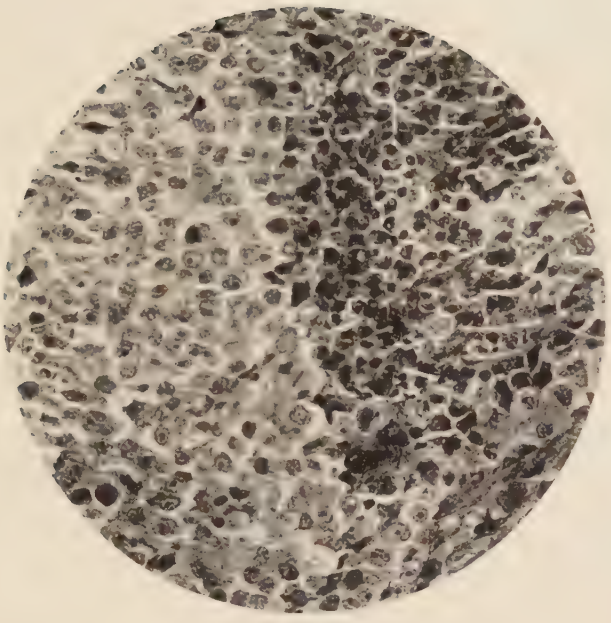
Enfin, on trouve parfois des plages importantes d'œdème et des nappes de globules rouges.

2° *Mode de groupement des cellules.*

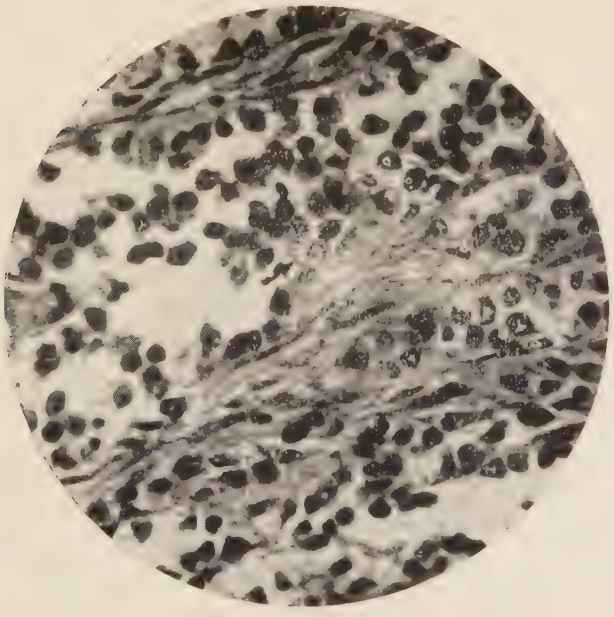
En principe, les éléments que nous venons de décrire se rencontrent tous dans les tumeurs et on peut schématiser leur disposition de la façon suivante :

La tumeur est bien limitée et entourée d'une couche de tissu conjonctif dense à travers lequel les fibres argentaphiles sont peu nombreuses. Lorsque la tumeur siège directement au-dessous d'un épithélium (épithélium du vagin), la bande conjonctive est très mince. De cette capsule partent vers l'intérieur de fines travées qui découpent la tumeur et lui donnent un aspect alvéolaire.

C'est dans ces travées que se trouvent les vaisseaux séparés des cellules tumorales par des fibres conjonctives adultes. Même les plus fines de ces travées comportent toujours quelques fibres argentaphiles. C'est dans ces loges



Microphotographie destinée à montrer la coexistence sur une même coupe de cellules d'allure épithéliomateuse et de cellules d'allure sarcomateuse.



Cellules rappelant l'aspect de cellules lymphocytaires

Clichés extraits de la thèse Lacour.

que sont disposées les cellules; parfois, elles sont tassées les unes contre les autres; parfois, elles sont séparées par un œdème plus ou moins important. Elles se présentent sous les types divers que nous avons énumérés plus haut; mais la proportion de ces divers types cellulaires est variable suivant les cas; selon la prédominance de l'un ou l'autre de ces types, on peut avoir les tableaux histologiques suivants.

On peut en effet distinguer tout d'abord des formes dans lesquelles prédominent les petites cellules rondes, soit que celles-ci, tassées les unes contre les autres, renferment de nombreuses vacuoles, soit qu'elles présentent un aspect lymphocytoïde ou plasmocytaire et baignent dans de l'œdème. D'autres formes se caractérisent par la prédominance des fibres conjonctives identiques à celles de la capsule, entre lesquelles quelques petites loges, ça et là, renferment de rares éléments cellulaires arrondis du type précédent. Mais le plus souvent on retrouve sur une même tumeur ces mêmes aspects plus ou moins juxtaposés. La diversité de ces formes explique que de nombreux auteurs aient pu soutenir les hypothèses les plus diverses sur la nature anatomo-pathologique de cette affection.

C'est pourquoi, dans l'impossibilité de résoudre le problème par ces méthodes de recherches, les colorations des fibres argentophiles par la méthode de « Foot and Foot » elle-même ne nous donnant pas plus de résultat pratique, nous avons essayé le procédé plus récent des impressions tissulaires.

3° *Etude cytologique par la méthode des impressions cellulaires.*

Dans cette méthode, nous procédons de la façon suivante : sur le fragment prélevé est pratiqué en son centre une section sur laquelle nous appliquons une lamelle et nous colorons ensuite par la méthode de May-Grünwald-Giemsa.

Par ce procédé, nous avons pu mettre en évidence des éléments cellulaires qu'il nous a été possible d'identifier avec précision.

a) Des cellules disposées en syncythium, groupées en amas, formant des placards de 5 à 8 cellules et dont les limites ne peuvent être précisées.

La quantité de protoplasma appartenant à chaque cellule est difficilement appréciable, mais de toute façon peu étendu. Il est grisâtre, bleuâtre ou légèrement rosé; ces tonalités alternent et se combinent, donnant au protoplasma une teinte polychromatophile. Il existe quelques petites vacuoles vides.

Le noyau est légèrement ovalaire, volumineux, occupant la presque totalité de la cellule. Il est constitué par une chromatine fine disposée de façon très régulière, constituée par des filaments dirigés en tous sens, aux points d'intersection desquels existe un renflement.

On constate toujours la présence de un ou deux nucléoles volumineux colorés en bleu; tout autour, la chromatine se tasse et forme un bourrelet très net. S'il n'y a qu'un nucléole, il se forme au centre du noyau; s'il en existe plusieurs, ils sont nettement séparés et occupent les deux foyers de l'ellipse que constitue le noyau.

b) De volumineuses cellules (20 à 40 microns) à contours très imprécis. Le protoplasma émet des prolongements en tous sens, s'insinuant dans les cellules voisines. Il est de coloration très pâle et polychromatophile, parfois bleuté, parfois acidophile. Les vacuoles sont très nombreuses.

Au centre ou à la périphérie, un volumineux noyau nettement ovalaire dont le grand axe est parallèle à celui de la cellule. Il est constitué par des filaments régulièrement disposés en tous sens. Au point de rencontre des filaments, il se forme de petits blocs chromatiniens eux aussi très régulièrement dispersés.

Les nucléoles sont au nombre de un ou deux, très volumineux, régulièrement ovalaires; à leur périphérie existent des blocs chromatiniens. Ils sont colorés en bleu.

Parfois, l'axe du noyau est légèrement tordu. Il arrive de rencontrer dans une cellule deux noyaux, toujours de même dimension et ayant tous deux les caractères identiques à ceux que nous venons de décrire.

c) Des cellules plus petites de 10 à 20 microns de diamètre. Elles sont arrondies ou ovalaires et ont un contour très net. Le protoplasma faiblement polychromatophile comme celui de la cellule précédente est bourré de vacuoles claires.

Le noyau se trouve au centre ou à la périphérie de la cellule; il est volumineux et occupe les 2/3 ou les 3/4 de cette cellule. La chromatine est formée de blocs allongés de dimension variable incurvés et disposés de façon concentrique et nettement distincts les uns des autres. Il existe dans la majorité des cas un ou deux nucléoles volumineux bien limités, colorés en bleu foncé.

d) Des cellules plasmocytaires de 10 à 20 microns de diamètre. Ces cellules sont ovalaires: le noyau lui-même est ovalaire et a une disposition excentrique. Son grand axe se trouve perpendiculaire au grand axe de la cellule. Il est constitué de gros blocs chromatiniens régulièrement disposés, nettement distincts.

Le protoplasma est basophile à la périphérie de la cellule: autour du noyau existe une zone légèrement acidophile. Parfois, ces cellules ont un noyau arrondi et un protoplasma légèrement acidophile et parsemé de vacuoles.

e) On aperçoit aussi quelques cellules en mitose, des ombres nucléaires dont certaines montrent encore un nucléole nettement distinct: des cellules allongées fusiformes qui contiennent un noyau ovalaire, allongé dans le grand axe de la cellule, constitué par une chromatine irrégulière formée par l'enchevêtrement de filaments tantôt fins, tantôt épais, et entouré d'une mince couche de protoplasma acidophile terminée aux deux extrémités par un fin prolongement : exceptionnellement, des cellules à noyau bourgeonnant.

Trois faits à signaler pour terminer :

1° Le pourcentage de ces cellules est variable d'un animal à l'autre et varie d'ailleurs sur une même impression suivant le point examiné. Mais, de toute façon, les cellules que l'on trouve sont toujours les mêmes et peuvent être généralement rangées dans un des groupes précités.

2° Il existe des intermédiaires entre les diverses cellules étudiées : en particulier, on trouve toute sorte de cellules de passage entre les cellules syncythiales et les cellules plasmocytaires. On voit d'abord le noyau nucléolé se

placer à la périphérie de la cellule, alors que le protoplasma devient intensément basophile. Puis, il perd ses nucléoles, la chromatine se tasse en gros blocs tandis que le protoplasma tourne vers le violet. Enfin, autour du noyau apparaît un halo clair et l'axe de ce noyau devient perpendiculaire à l'axe de la cellule.

3° On rencontre entre les cellules et à l'intérieur des cellules (dans le protoplasma et parfois au centre des vacuoles) de petits éléments azurophiles de dimensions diverses, parfois groupés par deux et dont il n'a pas été encore possible de fixer la nature.

4° *Nature des cellules.*

La cellule a correspond à la cellule réticulaire indifférenciée, cellule fixe du système réticulo-endothélial ou polyblaste de Maximow ou hémohistioblaste de Ferrata.

La cellule b peut se rattacher au groupe des cellules réticulaires macrophagiques.

La cellule c correspond à ce que Ferrata appelle histioblaste.

Quant aux cellules d, elles doivent être rangées dans le groupe des plasmocytes.

Or, d'après ce que l'on admet généralement à l'heure actuelle, on peut schématiser de la façon suivante les relations qui unissent les divers types cellulaires.

Hémohistioblaste

Cellule réticulaire macrophagique — Histioblaste — Plasmocyte

On peut donc dire qu'il s'agit d'une hémohistioblastose à évolution histioplasmocytaire et réticulaire.

PHYSIO-PATHOLOGIE.

A la suite des travaux récents de M. BAZEX, portant sur de très nombreuses coupes, on peut déduire que :

1° Les cellules endothéliales ont un aspect très voisin de celui des cellules claires qui constituent l'infiltrat; même noyau nucléolé, protoplasme homogène, elles ont cependant une forme allongée. On voit sur certaines préparations les cellules quitter le vaisseau et pénétrer dans l'infiltrat. Sur d'autres, on les voit se détacher de la paroi et tomber dans la lumière vasculaire.

2° Parfois, la tumeur peut n'être constituée que par des cellules volumineuses et claires dont les amas se trouvent directement en contact avec les parois vasculaires. Dans d'autres cas, il existe en même temps les petites cellules rondes foncées et alors ces dernières siègent toujours autour des capillaires, formant une sorte de barrière discontinue entre le vaisseau et la masse tumorale.

3° Autour des vaisseaux se trouve du tissu conjonctif. Il forme parfois une mince lame qui sépare l'endothélium de la tumeur. Dans d'autres cas, il est plus épais et est disposé en couches concentriques; l'endothélium a un aspect plus ancien, les cellules sont plus petites, le noyau n'est pas obligatoirement nucléolé, le protoplasma est peu abondant.

On a l'impression que tout se passe comme si la tumeur se formait de la façon suivante.

La cellule endothéliale paraît être la cellule mère à l'origine de toutes les autres. Elle donne naissance d'abord à des cellules volumineuses et claires et dans un deuxième

temps ne forme plus que de petites cellules rondes. Enfin, son potentiel étant épuisé, le tissu conjonctif prolifère autour des vaisseaux, devient abondant et finit par former presque à lui tout seul le tissu tumoral.

Aussi, les cellules les plus jeunes de l'infiltrat sont les cellules claires non vacuolées; les vacuoles soudanophiles se forment dans un deuxième temps, enfin elles sont excrétées et ces gouttelettes passent dans les espaces intercellulaires.

Ces faits sont d'une importance capitale à un double point de vue. Le premier, c'est qu'il ne peut s'agir d'un sarcome, puisque les cellules qui prolifèrent sont des cellules normales et le polymorphisme tient à la variabilité du potentiel de ces cellules originelles. Le deuxième, c'est qu'il nous montre sur le vif une néoformation présentant passagèrement l'aspect d'une lipoïdose; pareils faits avaient déjà été signalés en histopathologie osseuse (la maladie de Schüller-Christian et le granulome éosinophilique des os étant considérés comme deux maladies identiques, mais à des stades différents).

Enfin il est probable que ce sont les cellules endothéliales tombées dans la lumière des capillaires qui sont à l'origine de la généralisation de la maladie.

Inoculabilité.

Nous développerons assez longuement ce chapitre, d'après De Monbreun et Goodpasture, pour présenter un terme de comparaison valable qui manque dans un certain sens aux résultats obtenus par l'Ecole toulousaine dont l'enquête (thèse Lacour) a porté surtout sur les faits cliniques et histologiques.

Il est nécessaire en effet de réaliser une expérimentation développée comparable à celle des sarcomes à virus où les séries expérimentales portent parfois sur des centaines ou des milliers de cas (lorsqu'il s'agit d'animaux faciles à manier comme la poule, le rat...).

Pour les expériences que nous allons relater, les auteurs américains sont partis d'un cas de sarcome de Sticker à croissance rapide, avec tumeurs ulcérées, métastases, mais tendance ultérieure à la cicatrisation spontanée des ulcères. Pendant la période de deux ans durant laquelle les tumeurs furent observées, celles-ci présentèrent des alternatives de régression et de développement; parallèlement l'ulcération des nodules tumoraux alterna avec des périodes de cicatrisation. La lésion primitive du pénis persista pendant toute la période d'observation. Des éléments tumoraux furent parfois enlevés à fin d'expérimentation. L'état général de l'animal demeura bon en dépit de l'évolution des tumeurs et il mourut accidentellement. L'autopsie montra, en plus de la lésion pénienne, une masse de sept centimètres de diamètre formée d'éléments tumoraux dans le tissu sous-cutané à gauche du pénis. La tumeur sous-cutanée à la droite du pénis, celle du côté gauche du cou et de la région sous-maxillaire, notées auparavant, avaient entièrement disparu. Une masse tumorale de un centimètre et demi de diamètre était située dans l'orbite gauche, expliquant une exophtalmie unilatérale. L'autopsie ne révéla pas de métastases dans les organes thoraciques et abdominaux.

C'est à partir de ce cas atypique que les modes de transmission par inoculation furent expérimentés.

Inoculation sous-cutanée de tissu tumoral pratiquée par transplantation de petits fragments de tumeur fraîche

dans le tissu sous-cutané abdominal d'autres chiens. Les fragments furent inoculés par injection ou encore par incision suivie de suture. En l'absence d'infection, les plaies opératoires cicatrisèrent en général le troisième jour et la réaction inflammatoire au siège de la greffe disparut complètement à la fin d'une semaine. D'ailleurs, l'infection secondaire possible prolongea seulement la réaction inflammatoire et n'entrava ni ne retarda le développement des tumeurs. Dans la majorité des cas, un petit nodule fit son apparition au siège de l'inoculation au bout d'environ trois semaines, plus tardivement chez les chiens sous-alimentés. Chez un vieux chien particulièrement gras, l'apparition de tumeur ne mit que quatorze jours à survenir.

En règle générale, les tumeurs atteignirent leur taille maxima (5 à 6 centimètres de diamètre) en peu de semaines. Le plus souvent, la régression spontanée des tumeurs fut observée après une période de croissance marquée. Parfois de grosses tumeurs disparurent complètement au bout de deux à trois semaines, mais habituellement la régression fut progressive et lente. Sur plusieurs animaux, les tumeurs présentèrent des alternatives de croissance et de régression.

Sur vingt-sept chiens inoculés, cinq moururent d'affections intercurrentes quelques semaines après sans développement de tumeurs. Un animal cachectique résista à l'affection et recouvra même plus tard la santé. Les tumeurs développées dans quatre autre cas aboutirent à la mort quelques mois plus tard. Sur les dix-sept animaux restant, les tumeurs régressèrent par la suite en totalité. Quelques-uns furent inoculés en série, mais la greffe de la tumeur d'un chien à un autre n'apporta pas de conclu-

sion significative sur la virulence. Parmi les différentes races de chien inoculées, il ne fut pas noté de différence de réceptivité appréciable, leur tendance aux métastases et à la régression spontanée étant également comparable. Il en fut d'ailleurs de même pour l'étude de l'influence du sexe.

Jusqu'à l'apparition d'ulcérations envahissant les tumeurs, l'état général des chiens inoculés resta satisfaisant. Il est à remarquer que, quoique les animaux léchaient fréquemment leurs tumeurs ulcérées, il ne fut pas observé à leur contact de greffage de tumeur sur la gueule ou les organes génitaux. Des métastases ganglionnaires lointaines furent rarement observées. Sauf une exception, tous les cas mortels montrèrent des métastases hépatiques multiples. On observa aussi dans un cas des métastases splénique et thyroïdienne. Chez un autre animal, le tissu sous-cutané et les muscles squelettiques du corps entier présentèrent des métastases nodulaires; avant sa mort, d'innombrables ulcérations cutanées se développèrent au contact des tumeurs.

Injection sous-cutanée de suspension de cellules tumorales. — Ce mode de greffe donna sept succès sur neuf chiens qui avaient reçu des injections sous-cutanées de cellules de tumeur fraîche en suspension dans une solution de Locke (deux animaux mouraient d'affection intercurrente une semaine après les injections). Les suspensions furent obtenues par raclage de la surface cutanée des tumeurs. Après une période de latence, les tumeurs grossirent rapidement, l'évolution ultérieure étant identique à celle des tumeurs consécutives à la transplantation de fragments solides. Dans deux cas, il apparut deux abcès

résultant d'infection secondaire, mais le tissu tumoral commença à se développer avant la guérison complète des abcès.

Des inoculations multiples furent réalisées à intervalles divers par injection sous-cutanée de cellules tumorales en suspension. Sur neuf chiens ainsi inoculés, chacun recevant de six à dix injections sur l'abdomen et sur le dos, toutes les injections donnèrent naissance à des tumeurs atteignant en général 6 à 8 cm. de diamètre en l'espace de deux mois. L'excision incomplète de ces seules tumeurs jeunes, à croissance rapide, fut généralement suivie de guérison. Dans un cas, deux grosses tumeurs abdominales régressèrent rapidement et complètement ainsi que quatre tumeurs semblables sur le dos qui n'avaient pas été opérées. Les autres chiens de cette série présentèrent des métastases multiples et des ulcérations sur les tumeurs sous-cutanées et moururent dans la cachexie.

Injection intra-péritonéale de suspension de cellules tumorales. — Quatre chiens reçurent des injections intra-péritonéales de cellules tumorales en suspension dans une solution à 0,85 % de NaCl à raison de 15 cc. d'une préparation diluée à 5 %; l'un d'eux, apparemment sain, fut sacrifié vingt-six jours après la première injection. A l'autopsie, le grand épiploon présentait des nodules spécifiques. Un autre animal fut sacrifié cinquante-trois jours après la première injection et l'autopsie révéla aussi des nodules tumoraux dans le tissu sous-cutané et les muscles. La vaginale testiculaire mesurait 0,75 centimètres d'épaisseur, ceci étant dû à l'invasion par des cellules tumorales. Le troisième animal présenta une ascite deux mois après l'injection intra-péritonéale. L'affection évolua pendant trois mois, et l'ascite, considérable, dans laquelle des cel-

tales tumorales furent retrouvées. Fut ponctionné à diverses reprises.

Ce liquide d'ascite fut recueilli avec succès à deux jours (sédiment de centrifugation de 30 cc. de liquide d'ascite). L'autopsie, faite trois mois après la première injection intrapéritonéale, montra quelques gros nodules tumoraux dans la paroi abdominale au lieu où avaient été faites les injections. Une tumeur polylobulée, aussi grosse que l'estomac, fut retrouvée au contact de la portion supérieure du duodenum et de la grande courbure de l'estomac. Il y avait de plus d'énormes lésions veineuses, viscérales, etc...

L'injection intraveineuse de suspension de cellules tumorales donna aussi des résultats, mais avec des délais d'incubation prolongés, quatre vingt-trois jours dans un cas. La diffusion des tumeurs constitua une véritable septicémie atteignant tous les organes. Dans un cas permettant une observation prolongée, on put noter en outre un état cachectique marqué. Les muscles contenaient d'innombrables et gros nodules tumoraux, mais à l'exception du foie, qui présentait quelques petits nodules, les organes internés apparaissaient indemnes de tissu tumoral.

Les injections sous-cutanées et intraveineuses à des chiens neufs de sang de chiens porteurs de tumeurs ne donnèrent pas naissance à l'affection.

Les essais d'inoculation identiques à ceux que nous venons d'envisager chez le chien échouèrent chez les lapins, souris, rats, cobayes, chatons, chats, poussins et singes.

Thérapeutique.

L'ablation chirurgicale des néoplasies constituait jusqu'à ces dernières années la seule thérapeutique mise en œuvre. L'exérèse des lésions, définitive dans les cas bénins, laisse la place à de décevantes récidives lorsque les néoformations sont à la fois diffuses et étendues. Les insuffisances de cette cure chirurgicale ont conduit tout naturellement à expérimenter la valeur d'autres thérapeutiques. Différents essais soulignent l'intérêt capital de la Rœntgenthérapie. Primitivement utilisée à des doses anticancéreuses, l'expérience clinique a bientôt montré la parfaite efficacité de faibles doses (600 r.). Quoiqu'il en soit de ces modalités, cette thérapeutique aboutit à une guérison définitive des lésions qui disparaissent sans laisser de cicatrices.

A côté des infidélités de la thérapeutique chirurgicale, il est remarquable d'enregistrer la parfaite efficacité de la Rœntgenthérapie à des doses bien inférieures à celles couramment mises en œuvre pour lutter contre les divers processus tumoraux.

Chapitre II

CARACTERES GENERAUX COMPARES DE QUELQUES TUMEURS TRANSMISSIBLES

Avant d'aborder l'étude des deux sarcomes transmissibles que nous prenons pour exemples, la leucémie des poules (Ellerman et Bang, 1908) et le sarcome de Peyton-Rous (1911), affections dans lesquelles un ultravirus a pu être isolé, nous envisagerons la question des sarcomes chimiques dans lesquels, théoriquement et pratiquement, aucun virus ne peut être mis en cause. Nous pourrons ainsi mener une comparaison plus serrée du sarcome de Sticker avec ces deux sortes de tumeurs, les unes transmissibles par filtrat, les autres uniquement par greffe cellulaire.

A vrai dire, c'est bien un virus que les auteurs de la théorie infectieuse du cancer (Borrel) invoquaient : un virus cancérigène hypothétique devait se trouver, sous une forme masquée, dans les tumeurs transmissibles.

1. *Tumeurs chimiques de la poule.*

Toutefois, on s'est aperçu que les tumeurs produites par exemple chez la poule par des cancérigènes chimiques

pouvaient être transmises en excluant à coup sûr l'hypothèse de la présence d'un virus : ces sarcomes peuvent être transmis uniquement par greffe cellulaire et non par filtrat, même après propagation par passages répétés de greffes cellulaires. Il s'agit donc manifestement d'un enzyme intrinsèque et non point d'un virus extrinsèque.

Cependant, ces tumeurs chimiques de la poule, non filtrables, des fibrosarcomes, peuvent devenir progressivement plus actives au cours des transferts. Oberling et Guérin ont étudié ce phénomène en utilisant des injections de méthylcholanthrène dans la moelle osseuse : dans ce cas, la tumeur, qui n'était pas filtrable au début, transmet un sarcome par filtrats, après deux ans de passage. Ces expériences positives, comparables à celles de Mac Intosh et Selbie, tendent à faire admettre qu'un agent chimique, cancérigène peut, au cours d'une série de passages, subir une contamination par un virus filtrable spontané.

Cette donnée, qui ne doit être formulée qu'avec une certaine réserve, peut-elle suggérer l'hypothèse que la plupart des tumeurs spontanées transmissibles non filtrables peuvent relever d'un virus masqué, difficile à mettre en évidence, et dont la présence ne peut être prouvée que par des artifices de greffe ou de préparation ? Théoriquement, la tumeur transmissible uniquement par greffe nécessite l'intégrité complète d'un certain nombre d'éléments cellulaires de la tumeur tandis que la transmission d'un virus filtrable exige la preuve que les éléments cellulaires de la tumeur ont été détruits par broyage, par dessiccation, par un moyen physique quelconque, ou mieux

Or, on possède plusieurs exemples de tumeurs authentiquement filtrables qui n'ont révélé cette propriété qu'après une longue recherche, soit que cette recherche encore éliminés par filtration.

consiste tout simplement dans un grand nombre de passages de greffes, soit dans un artifice de préparation du broyat. Tels sont les exemples fournis par le sarcome de Peyton-Rous lui-même, dont les premiers passages par filtration sont très difficiles à réussir et mieux encore par la leucémie lymphoïde transmissible des poules.

Nous n'exposerons pas plus longuement ces notions, d'un intérêt doctrinal certes considérable, pour la raison que nous cherchons uniquement des points de comparaison entre le sarcome de Sticker et les tumeurs non filtrables et qu'il ne s'agit pas ici d'aborder des points de doctrine. Or, dans ces sarcomes non filtrables, ci-dessus envisagés, on n'observe pas les inclusions protoplasmiques si remarquables du sarcome de Sticker. Il n'est donc pas à présumer que nous trouvions un éclaircissement à ces corps osmiophiles dans un parallèle avec des types de tumeurs qui ne présentent rien d'analogue.

Toutefois, nous ne pouvons pas quitter ce type des tumeurs transmissibles non filtrables sans aborder le chapitre des leucémies spontanées du rat, dans certaines formes desquelles Oberling et Guérin ont noté la présence de grains azurophiles protoplasmiques.

2. *Chloro-leucémie du rat.*

La leucémie du rat, connue depuis 1936 à peine, et dont une étude intéressante de Oberling et Guérin a paru en 1939, est une affection spontanée assez rare, entraînant la mort, qui mérite d'être envisagée ici dans le cadre des tumeurs transmissibles.

Elle atteint électivement les rats albinos adultes, mâles et femelles, et se caractérise par l'apparition d'une leucé-

mie typique, pouvant revêtir différentes formes (myéloïde, lymphoïde, hémocytoblastique...) cependant comparables cliniquement. En effet, toutes ces leucémies du rat sont avant tout caractérisées par une splénomégalie considérable, parfois jusqu'à vingt fois le volume normal de la rate, une hépatomégalie fréquente, une moins constante hypertrophie ganglionnaire (accessoirement des localisations osseuses, rénales, surrénales, hypophysaires...) et une formule sanguine spécifique de la leucémie en cause.

Parmi les leucémies myéloïdes, une forme spéciale, la chloro-leucémie du rat, présente un caractère plus intéressant pour notre étude qui est la transmissibilité expérimentale (Oberling et Guérin). Certains organes, en particulier le système osseux, les ganglions et la rate, prennent une teinte verdâtre remarquable. L'examen histologique de cette forme révèle une infiltration diffuse et un envahissement de la trame conjonctive et des vaisseaux dans ces divers organes par des cellules leucémiques de type myéloïde, avec un gros noyau souvent irrégulier, à réseau chromatinien finement réticulé, à cytoplasme bien limité et faiblement basophile, accompagnées d'immenses cellules macrophages. Le sang et la moelle montrent une énorme proportion de ces mêmes cellules à tendance myéloïde.

Les premières expériences de transmission de ces chloroleucémies du rat, par injections sous-cutanées ou intraveineuses soit de fragments de rate, soit de caillots sanguins à partir d'animaux malades, ont été effectuées et réussies par les auteurs précités. Ils ont obtenu ainsi, huit à dix mois après, l'apparition de tumeurs cutanées (myélomes) aux points greffés, avec évolution d'une leucémie mortelle de type myéloïde. La maladie n'est pas transmissible après filtration.

3. *Sarcomes à virus.*

Les sarcomes à virus sont constitués par un ensemble de caractères, cliniques, histologiques et parasitologiques, que nous n'étudierons qu'en relatant deux exemples choisis chez la poule, le sarcome de Peyton-Rous et la leucémie transmissible des poules (virus d'Ellerman et Bang).

La tumeur de Peyton-Rous, étudiée en 1910, était apparue chez une poule Plymouth Rock (tumeur du pectoral) : c'était un sarcome fuso-cellulaire classique, d'après Rous, donnant des métastases suivies de cachexie mortelle et dont les tumeurs pouvaient atteindre 12 à 14 centimètres de diamètre.

Les premiers passages par greffes ont été difficiles, mais à la suite de transmissions répétées, le pourcentage d'inoculation devenait plus considérable ; la tumeur était susceptible d'être greffée sur des poules de races différentes et enfin, fait capital, transmissible par filtraits. Ces faits ont été l'objet de longues controverses en ce qui concerne la nature cancéreuse ou granulomateuse de la tumeur greffée. Aujourd'hui, on peut isoler l'agent transmissible, le purifier par des procédés physico-chimiques rigoureux, et bien que les sarcomes de Rous puissent présenter, en dehors des nappes cellulaires typiquement sarcomateuses, des plages formées de champs microscopiques d'un aspect quasi inflammatoire, on admet que le sarcome de Rous, qui évolue après une incubation très courte et présente surtout une évolution rapide (cachexie mortelle en deux à cinq semaines), est bien un véritable sarcome.

Il semble que l'histogénèse de la greffe consiste dans la

formation d'un tissu inflammatoire à fibroblastes, cellules géantes, monocytes, qui, au cours de la deuxième semaine peut être parasité par le virus de la greffe ou du filtrat et se comporter à son tour comme un tissu tumoral proprement dit. On ne trouve pas de formations parasitaires en dehors des procédés d'investigation que nous avons à exposer.

A ce point de vue, une distinction capitale s'impose avec le sarcome de Sticker qui, d'une part présente des caractères cliniques tout différents : par sa bénignité, par sa croissance limitée, par la longueur de son évolution, par la rétrocession non complète des lésions mais par leur stabilisation, « leur stade fibreux », bien entendu par le mode de contamination puisque le sarcome de Peyton-Rous ne parait pas présenter de contagiosité particulière dans les élevages de poules, et d'autre part par le caractère du virus filtrable qui fait défaut dans le granulome vénérien du chien. Seuls, les corps osmiophiles peuvent prêter dans l'un et l'autre cas à un parallèle, bien que De Monbreun et Goodpasture concluent que les inclusions protoplasmiques osmiophiles du sarcome de Sticker constituent des enclaves lipidiques banales (graisses neutres « d'origine endogène » : cf. page 71).

Nous présentons donc ici une étude plus détaillée de la morphologie et des caractères du virus filtrant du sarcome de Peyton-Rous (page 58), pour le cas où des travaux ultérieurs plus détaillés du sarcome de Sticker permettraient de faire une comparaison plus motivée entre les images grossières de l'un et les figures extrêmement délicates de l'ultra-virus de Peyton-Rous.

CHAPITRE III

MICROBIOLOGIE. — FIGURES PARASITAIRES OU PSEUDO-PARASITAIRES

Il est nécessaire d'envisager ici en premier lieu la question générale des inclusions protoplasmiques, aussi bien dans les cellules de type histiocytaire confirmé que dans les cellules de type tumoral (de nature conjonctive) pour laquelle l'origine histiocytaire ou réticulaire est encore en discussion.

On sait que parmi les éléments du sang normal circulant, on distingue les éléments cellulaires de la série granuleuse, c'est-à-dire pourvus d'inclusions protoplasmiques (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, azurophiles) et les éléments de la série lymphoïde, dépourvus de granulations si ce n'est de granulations azurophiles.

Mais il existe toute une série d'inclusions protoplasmiques parfois communes aux deux lignées de séries précitées, se manifestant dans diverses conditions bien définies. Ce sont des appareils granuleux que nous appellerons fonctionnels. Dans ces systèmes granuleux fonctionnels, nous classons provisoirement :

1° Le système mitochondrial qui parait être du reste le dépositaire ou le squelette de tout appareil granuleux fonctionnel;

2° Les granulations vitales (intravitales et supravitales), les granulations postvitales constituant précisément les seules qui soient révélées par les procédés d'examen cytologique normaux, utilisés après mort et fixation de la cellule (ce sont celles qui constituent dans les leucocytes à noyau polylobé les granulations neutrophiles, acidophiles, basophiles);

3° Les granulations peroxydasiques;

4° Les microsomes;

5° Les granulations osmiophiles à type soit de microsomes, soit de grosses inclusions telles que celles du sarcome de Sticker. Ces granulations osmiophiles, séparables uniquement par centrifugation, représentent vraisemblablement seules les images des virus filtrants sous une forme plus ou moins combinée.

Nous citons pour mémoire les granulations pathologiques, telles que celles résultant de figures de dégénérescence granulo-graisseuse ou hyaline (corps de Rüssel) ou les granulations toxiques des polynucléaires neutrophiles, etc...

Notre maître, M. le Professeur Nanta, a suggéré que les grosses granulations basophiles des cellules histiocytaires, si caractéristiques des mycoses atypiques pouvaient représenter une forme particulière des granulations vitales : elles ont en effet la même répartition, la même topographie que les grosses granulations vitales de certains histiocytes hépatiques, telles que les figures Mas y Magro. Elles ne diffèrent de ces dernières que par le fait

suivant : elles deviennent colorables par les procédés de coloration postvitales et notamment par les colorations basiques, accessoirement par l'hématoxyline (à un degré moindre) et par les colorations métachromatiques, spécifiques de la sidérophilie, pour certaines d'entre elles.

Notre maître a, en effet, l'habitude d'insister en corollaire de ces données sur le fait que le système granuleux fonctionnel, tel que nous venons brièvement d'en énumérer quelques traits, peut être aussi révélateur et même fournir des éléments d'appréciation plus valables que le système granuleux défini depuis EHRLICH et spécifique des granulocytes.

C'est justement cette question des granulations fonctionnelles qui vient obscurcir la question « des inclusions parasitaires ou pseudo-parasitaires », car, sauf le cas où il viendrait à être démontré que certaines de ces granulations fonctionnelles sont en effet elles-mêmes parasitées par un ultra-virus, il semble qu'elles doivent être assez difficiles à distinguer de ces ultra-virus, tels qu'ils peuvent être masqués au sein de protéines ou de phospholipides protoplasmiques.

On attache une grande importance à la précipitation intraprotoplasmique soit physiologique, soit pathologique, d'acide ribonucléique ou de ribose à nucléotides, ces riboses protéidiques ayant un rôle commun dans l'activité de synthèse aussi bien des microsomes protoplasmiques que des ultra-virus. C'est là une portée cytochimique d'une haute importance que nous ne faisons que signaler au passage. Remarquons toutefois que les images cytologiques de l'ergastoplasme, fonctionnelles ou pathologiques, telles que BRACHET les définit en attribuant leur mode de constitution à la précipitation d'acide ribo-

nucléique autour de l'appareil mitochondrial dans la cellule hépatique, ont été précisément décrites il y a trente ans par notre maître, le Professeur NANTA, qui préconisait justement dans ce but la coloration du tissu hépatique par la pyronine. Toutefois, les inclusions protoplasmiques ainsi figurées ne paraissent pas devoir entrer strictement en ligne dans la mise en parallèle des ultra-virus et des inclusions pseudo-parasitaires que nous allons envisager tout à l'heure.

Ayant ainsi déblayé le terrain en énumérant quelques-unes des inclusions protoplasmiques usuelles, les plus aptes à être rapprochées ou confondues avec certaines images d'ultra-virus, nous avons à envisager :

1° D'une manière générale, quelques exemples d'images d'ultra-virus dans les maladies animales;

2° A établir une comparaison entre les inclusions des cellules de Sticker et certaines des précédentes;

3° Et à comparer encore ces inclusions des cellules de Sticker avec celles d'une affection vénérienne de l'homme que nous avons mentionné dans notre introduction, le granulome inguinal tropical. (Ce paragraphe sera développé à part (page 85), au cours de notre parallèle entre le sarcome de Sticker et les granulomatoses humaines, mycosis fongoïde et granulome inguinal.)

Nous envisagerons ici en particulier les images histologiques des ultra-virus dans :

La variole aviaire;
La peste équine;
La fièvre de la vallée du Rift;
Les pneumopathies à virus de la souris;
Les tumeurs et leucémies aviaires.

1° Images d'ultra-virus dans quelques maladies animales.

a) *Variole aviaire.*

La variole aviaire se caractérise par des exsudats pseudo-membraneux sur les muqueuses et par la formation de nodules épithéliaux sur la peau et sur la crête (1). La maladie affecte l'allure, soit d'un épithélomia contagieux, soit d'une diphtérie aviaire, soit d'un catarrhe oculo-nasal, toutes formes qui sont causées par un ultra-virus spécifique, découvert en 1902 par Marx et Sticker. Goodpasture propose la dénomination de Borreliota pour désigner les corpuscules élémentaires des varioles animales et humaines et d'appeler en conséquence « *Borreliota avium* » l'agent de la diphtéro-variole des oiseaux.

En réalité, les inclusions visibles sont constituées par des colonies entières formant les corps de Bollinger (comme dans la rage les corps de Négri sont constitués par des corpuscules de Volpino) ; ces corps de Bollinger sont composés d'un agrégat de corpuscules élémentaires entourés d'une capsule unique. Ceux-ci sont petits, leur dimension serait d'environ 250 millimicrons; ils sont cocciformes, parfois renflés, parfois disposés en diplocoques ou en courtes chainettes, colorables facilement par la fuchsine phéniquée (technique de Borrel), par le bleu Victoria, etc..., ils réduisent l'argent (Morosow).

Ils sont filtrables, insolubles dans les acides dilués et les solvants des lipoïdes; ils résistent à la digestion trypsique. Ils peuvent être agglutinés par le sérum des oiseaux artifi-

(1) On a prétendu établir un rapprochement entre cet « épithélioma contagieux » et l'*Epithelioma contagiosum* de l'homme qui n'est autre que le *Molluscum contagiosum*.

ciellement ou naturellement infectés. Les corps de Bollinger isolés grâce au micromanipulateur sont capables de conférer la maladie dans près de la moitié des cas, même s'ils sont inoculés isolément (1).

Blan et Martin montrent par l'ultrafiltration, que l'ultra-virus peut mesurer de 100 à 262 millimicrons; Barnard, par photographie dans l'ultra-violet, de 160 à 170 millimicrons. Le virus est dermotrope, quel que soit le mode d'inoculation; il est secondairement neurotrope, notamment par passages en série chez le poussin effectués par voie intracérébrale. Il n'est pas cultivable, sauf sur la membrane de l'embryon de poussin où il forme des corps de Bollinger.

La résistance du virus, assez variable selon les milieux, est faible vis-à-vis de la chaleur : six jours à 37°, trente jours à 22°, soixante jours à 0°. Dans les croûtes et dans les squames, le virus persiste après chauffage à 60° pendant une à trois heures. Sous cette même forme, de

---

(1) Nous donnons ici le détail du curieux procédé imaginé par les auteurs américains, Woodruff et Goodpasture, Beaudette et Hudson, pour obtenir un virus pur et éliminer les germes saprophytes (condition nécessaire pour réusir les inoculations intraveineuses qui, seules, reproduisent exactement la maladie naturelle, d'après Burnet, 1910).

L'oiseau producteur de virus est inoculé en plusieurs points. Au bout d'une semaine, le sujet est sacrifié, la tête lavée à l'alcool, les téguments disséqués aseptiquement et grattés par leur face profonde. Les nodules ainsi prélevés sont digérés dans une solution de trypsine à 1 % qui libère les corps de Bollinger. Ceux-ci sont isolés au micromanipulateur et inoculés à un animal neuf. Puis d'autres nodules lavés après digestion par la trypsine durant une journée dans une solution de potasse caustique à 1 %, sont réinoculés. Ces nouvelles lésions expérimentales, prélevées aseptiquement, sont utilisables. Le virus, à la dose de 1/10e cc., est inoculé dans les méninges d'un animal neuf. Au troisième passage seulement, dans ces conditions, l'agent pathogène est réellement purifié et débarrassé de toute contamination étrangère.

squames desséchées conservées en tubes scellés, la virulence persiste pendant dix-huit mois, deux ans, ou même, selon VERGE et GORRET, si la dessication a été effectuée dans le vide après congélation, plus de trois ans.

La virulence ne résiste guère plus de vingt minutes à l'irradiation ultra-violette, deux à trois heures à la lumière solaire, trois jours à la lumière diffuse en présence d'érythrosine, cinq minutes dans la potasse caustique à 1 %, le bichlorure de mercure à 1 ‰, d'après LESBOUYRIES, quatre-vingt-dix minutes à l'acide phénique à 1 %, soixante minutes à l'atoxyl à 10 %, dix minutes à la teinture d'iode.

Cette résistance particulière permet de le considérer comme un vrai virus, assez singulier, constitué par un principe essentiel, lié à certaines lipoprotéides.

Nous avons analysé assez longuement les données classiques sur la plupart des caractères connus du virus de la variole aviaire parce que nous voyons là un terme de comparaison avec les ultra-virus dont nous pouvons retenir l'exemple pour notre démonstration, à savoir, ceux de la peste équine, ceux du virus de Gönnert, et ceux des tumeurs et leucémies aviaires.

Dans le premier type que nous venons d'envisager, les formes diphtéroïdes sont incontestablement des processus inflammatoires, mais certaines localisations épithéliales (épithélioma contagieux) constituent déjà l'ébauche de processus néoplasiques. Nous comparerons tout à l'heure ce fait avec ceux que permettent d'évoquer les propriétés tantôt infectieuses, tantôt sarcomatogènes, des virus de Peyton-Rous, des virus de Ellerman et Bang, etc...

Mais, pour le moment, soulignons ici simplement que

cet ultra-virus est capable de se manifester sous une forme parfaitement visible où il est peut-être, selon l'hypothèse de Goodpasture et Mlle Woodruff, lié à certains lipo-protéides.

b) *Peste équine.*

Cette maladie du cheval, très anciennement connue (typhomalaria du cheval), très répandue en Afrique (sauf l'Afrique du Nord), assimilée tantôt à la fièvre typhoïde, tantôt au paludisme, tantôt au charbon, tantôt à une mycose, a été identifiée comme relevant d'un ultra-virus par Mac Fadyean (confirmation par Nocard).

Les lésions histologiques, considérées comme spécifiques, consistent surtout en inclusions cellulaires signalées par Kuhn en 1911 qui les retrouvait dans 80 % des cas, surtout incluses dans les cellules rénales et étudiées par la suite par Fotheringham.

Fotheringham retrouve des inclusions acidophiles parfois énormes, de la dimension d'une cellule hépatique, contenues dans les cellules du rein et du foie où elles sont faciles du reste à mettre en évidence par l'aniline-fuchsine de Goodpasture, le bleu de méthylène, etc... Elles sont voisines des inclusions de la fièvre jaune ou de la fièvre de la vallée du Rift (corps hyalins) ; parfois vacuolaires, elles se rapprochent beaucoup des lésions de Councilman. Ces diverses inclusions, soit qu'elles se rapprochent de celles de la fièvre jaune, par exemple pour le rein, soit qu'elles affectent un type de dégénérescence hyaline et granuleuse, sont mélangées à des granulations pigmentaires et à une dégénérescence granulo-graisseuse dans les cellules hépatiques.

Les caractères du virus sont connus depuis longtemps. Sur bougies de Chamberland B le filtrat est inoffensif, sauf si le virus est dilué. Il est cultivable sur l'embryon du poulet où il se localise du reste sur le cerveau et garde un caractère neurotrope, tout au moins jusque vers le cinquième ou le huitième jour.

Conservé à l'abri de l'air et de la lumière, THEILER a montré que le sang pouvait rester virulent plus de deux ans, et pendant plusieurs années dans un liquide aqueux glycériné, phéniqué, oxalaté. La résistance à la chaleur est faible, mais assez marquée à l'acide phénique dilué, au formol à 1 ‰ pendant 12 jours, au taurocholate de soude, à la saponine, à la bile et même à la putréfaction du sang. Le virus neurotrope à la glacière (+ 4°) persiste pendant six mois. L'éther n'est pas très agressif ainsi que la lumière diffuse dans laquelle il résiste cinquante-huit jours. Le meilleur mode de conservation est la congélation après dessication.

Ce virus, par passages successifs sur la souris blanche ou le cobaye (comme pour la fièvre jaune), après inoculation intracérébrale peut devenir extrêmement virulent avec une dilution au millionième. Le rat devient sensible après splénectomie, tandis que le lapin, les oiseaux, le chat et l'homme sont réfractaires au virus du sang et au virus neurotrope.

c) *Fièvre de la vallée du Rift.*

Cette maladie du mouton, connue aussi sous le nom d'hépatite nécrosante infectieuse du mouton, se transmet facilement par le sang des animaux infectés, ovins et bovins, et à toute sorte d'animaux, souris, rat, singe, rongeurs, etc...

On trouve dans les lésions hépatiques, parfois dans les cellules qui vont subir des lésions fatales, des inclusions intranucléaires acidophiles comparables à celles du foie dans la fièvre jaune (FINDLAY). Ces inclusions peuvent se retrouver sous forme de disques hyalins semblables aux « Councilman bodies », mentionnés plus haut dans le foie de l'homme atteint de fièvre jaune, ou dans le foie du cheval atteint de peste équine.

Le virus traverse facilement les bougies Berkefeld N. V. W. et Chamberland L 3. Sa taille, comprise entre 23 et 35 millimicrons peut être déterminée par l'ultrafiltration. Il peut être isolé du plasma sanguin sans être associé à des protides. Il conserve son activité pendant une semaine à 22°, pendant deux à trois mois à 4°, pendant au moins huit mois en glycérine oxalatée phéniquée, pendant un an dans le sang ou le foie de souris infecté, congelé ou desséché. Par inoculation intracérébrale à la souris ou au singe, on détermine une souche neurotrope qui ne produit plus de nécrose du foie, mais régulièrement une encéphalite mortelle.

Nous ne poussons pas plus loin l'examen de ces caractères, nous bornant à souligner la modification apportée par des passages prolongés sur le pouvoir de localisation d'un virus caractérisé par son action élective naturelle sur le foie des ovins.

d) *Pneumopathies à virus de la souris.*

Parmi les diverses affections spontanées de la souris, nous relèverons comme particulièrement intéressante l'existence d'un virus morphologiquement comparable à celui de la maladie de NICOLAS et FAVRE, avec lequel il

pourrait être du reste confondu, sous forme de corps élémentaires ou inclusions. Il s'agit de l'affection obtenue par GÖNNERT en 1941 en pratiquant chez la souris des passages de virus d'ectromélie par instillations nasales.

GÖNNERT détermine ainsi une broncho-pneumonie avec exsudats dans les formes aiguës; il existe des formes chroniques. Des frottis de poumon colorés au Giemsa révèlent des corps élémentaires de 200 millimicrons, rouge-violet, particulièrement nombreux à l'intérieur des leucocytes ou libres dans le parenchyme. Les inclusions de grande taille comportent des corpuscules élémentaires et une substance fondamentale. L'évolution de ces inclusions rappellerait celle que l'on connait dans la lymphogranulomatose inguinale, le trachome et la psittacose.

Le virus comporte en général les mêmes caractères de résistance que nous avons noté précédemment : en eau glycérinée au bout de quatorze jours, pendant deux mois dans des fragments de poumon à la glacière à l'abri de l'air, supportant très bien les basses températures et au contraire tué en quelques minutes par la chaleur modérée. Il traverse les filtres Berkefeld V : sa taille serait d'environ 200 millimicrons.

Administré par voie sous-cutanée, intraveineuse, intrapéritonéale, le virus est inactif. Inoculé au cobaye, il provoque une maladie légère au cours de laquelle, au premier passage, des inclusions peuvent être retrouvées.

Le virus de GÖNNERT a été facilement cultivé sur la chorio-allantoïde de l'œuf de poule.

e) *Tumeurs et leucémies aviaires.*

La tumeur isolée par Rous en 1911, a apporté un élément nouveau dans le chapitre ouvert quelques années auparavant, en 1908, par Ellerman et Bang. Les auteurs danois avaient en effet isolé un type de leucémie transmissible de la poule dû à un virus filtrant (1). Ils avaient parfaitement vu que ce virus était capable, pour une même souche inoculée à tout un lot de poules, de déterminer des types de lésions fort variables : leucémie myéloïde intravasculaire, leucémie à myéloblastes, anémies, tumeurs viscérales, etc...

La suite des événements a permis de constater qu'il existait une souche de virus différente, celle des formes lymphoïdes, une autre souche, celle de la paralysie des poules (neurolymphomatose des poules), d'autres variétés encore, de même que les formes tumorales comportent actuellement un certain nombre de variétés : sarcome 13 de Furth, sarcome 2 de Furth, sarcome à cellules géantes 15 de Furth, tumeur de Fujinami, tumeur E. S. de Rothe-Meyer...

En 1937, Oberling et Guérin ont montré que le même virus d'un type de leucémie transmissible pouvait provoquer la formation de tumeurs à type de sarcome; et il a été aussi démontré que l'on pouvait provoquer chez

(1) La nature néoplasique de la tumeur de Rous paraît admise à l'heure actuelle après de longues discussions qui ont peut-être été entretenues par le fait que certaines plages du sarcome de Rous, pour un œil non prévenu, ne diffère pas extrêmement d'une tumeur inflammatoire, à côté de champs histologiques beaucoup plus démonstratifs.

le poussin notamment, des formes inapparentes d'infection, curables, mais capables néanmoins de transmettre elles-mêmes des leucémies transmissibles ou des tumeurs.

D'un autre côté, il a été aussi démontré par DURAN-REYNALS que le virus du sarcome de Rous injecté à de jeunes poussins était capable de provoquer une infection aiguë avec lésions endothéliales, hémorragies multiples, sans formations néoplasiques. Il y a donc pour toute une série de souches de virus des variations qui sont conditionnées tantôt par la voie d'inoculation, tantôt par l'âge du sujet ou artificiellement par des procédés d'atténuation du virus et qui sont caractérisées par des lésions tantôt néoplasiques, tantôt hyperplasiques, tantôt inflammatoires. Ces faits ont été particulièrement mis en évidence par OBERLING et GUÉRIN, par ANDREWES, par DURAN-REYNALS.

Il est curieux du reste que le caractère infectieux de ces virus, par tout ce que l'on sait de leurs passages successifs, ne soit pas opposable à leur pouvoir cancérisant. On ne peut en conclure autre chose, que ces sarcomes à virus dont l'agent pathogène peut-être isolé, sinon cultivé, ne se distingue pas des sarcomes chimiquement obtenus au point de vue histologique. Ils en diffèrent catégoriquement par le fait que les sarcomes ou les leucémies transmissibles peuvent être déclanchés par l'inoculation de virus filtrés et plus ou moins purifiés, alors que les sarcomes chimiques ou spontanés non dus à l'existence d'un virus, ne peuvent être transmis que par inoculation de tissu non broyé dans lequel les cellules tumorales intactes sont purement et simplement greffées.

Une autre remarque s'impose. La plupart des virus filtrants ainsi isolés comporte, comme nous l'avons vu du

reste dans les précédents exemples empruntés à la pathologie d'animaux divers, des résistances inégales mais de même ordre vis-à-vis des différents agents physiques ou chimiques. Signalons en particulier comme nous l'avons fait pour la variole aviaire, la peste équine, la fièvre de la vallée du Rift, le virus de GÖNNERT, leur faible résistance en général vis-à-vis de la chaleur; leur résistance considérable au froid, même aux très basses températures; leur conservation prolongée soit dans les tissus, soit dans certaines solutions tampons pendant des semaines et des mois; leur résistance à divers antiseptiques, très faible d'ailleurs pour certains d'entre eux, pour les colorants par exemple; et enfin au point de vue de leur caractère bactériologique leur affinité pour des combinaisons physico-chimiques ou une absorption vis-à-vis de diverses substances protidiques ou lipoprotéiques.

Ce sont ces derniers points que nous allons reprendre un peu plus en détail, car ils nous intéressent précisément dans leur comparaison possible avec les inclusions du sarcome de Sticker. Les auteurs tels que GOODPASTURE qui ont une expérience particulière des images figurées des ultra-virus n'ont pas manqué certainement d'être frappés par la présence des inclusions osmiophiles des sarcomes de Sticker. Ils ne paraissent pas avoir poussé les analogies très loin ni du point de vue morphologique, ni du point de vue infectant, bien que parfaitement compétents en la matière, pour la bonne raison que le sarcome de Sticker filtré sur bougies n'est plus infectant. Il semble donc que l'on ait été en droit de repousser l'hypothèse d'un virus filtrant supporté peut-être précisément par les corps osmiophiles, puisque l'on n'obtenait pas de virus filtrant. Toutefois, l'existence d'une deuxième souche de leucémie

aviaire à type lymphoïde qui était généralement conçu comme non transmissible et qui maintenant, à l'expérience, parait pouvoir être transmise, montre que la mise en évidence d'un virus filtrable soit morphologiquement, soit par ultrafiltration, n'est pas toujours facile à réaliser. Selon BLAKEMORE, la neurolymphomatose (paralysie des poules) serait provoquée chez la poule adulte par un virus déterminant chez le poussin une myocardite, et des foyers de nécrose hépatique. Puisque l'on avait pensé longtemps que les lymphomatoses viscérales de la poule, ou la neurolymphomatose n'étaient transmissibles que par les cellules et non, sauf exception, par filtrats, il semble donc que l'on puisse accepter aujourd'hui l'hypothèse d'un virus filtrant.

Toutes ces données ont soulevé au fur et à mesure qu'elles paraissaient, des discussions passionnées, et comme l'exprime une revue générale toute récente : « Ce n'est que progressivement qu'un certain esprit de tolérance est entré dans ce domaine en même temps que l'on découvrait des tumeurs filtrables chez d'autres espèces animales, et que la biologie des virus se précisait. » (GOOTSCHALK).

Nous faisons à cette dernière revue générale quelques larges emprunts concernant les procédés techniques d'examen relatifs à l'ultra-virus des leucémies transmissibles.

« Il est possible de séparer de la tumeur filtrable par ultracentrifugations répétées une préparation concentrée de virus. Les propriétés physiques et antigéniques de cet agent le rapprochent des autres virus causants des tumeurs aviaires; aucun caractère important ne sépare ces agents filtrants des autres virus animaux...

« ... Les méthodes d'ultracentrifugations répétées se sont révélées dans les mains de Claude beaucoup plus efficaces que les méthodes chimiques pour purifier l'agent de la tumeur de Rous. Cet auteur a ainsi pu obtenir une préparation dont la dose active minima avait un point sec de 4×10^{10} milligrammes et contenait un nombre maximum de 2.000 particules actives, de poids moléculaire de 140 millions.

« ... L'index d'activité peut être déterminé par le pourcentage d'inoculation provoquant des tumeurs et par la période latente moyenne précédant leur apparition.

« ... Les centrifugations se font dans une grosse ultracentrifugeuse à tubes obliques, tournant dans le vide, du type Bauer et Pickels. Toutes les opérations se font autant que possible à une température voisine de 0° C.

« *Vitesse requise pour sédimenter l'agent 13.* — Un extrait de sarcome 13 est centrifugé pendant une heure à 12.000 ou à 15.000, 20.000 ou 27.000 tours/minute. Alors que l'extrait originel est actif au moins jusqu'à la dilution 1/1.000, le liquide surnageant après centrifugation à 27.000 tours ne produit des tumeurs que s'il n'est pas dilué.

« Si la teneur des différentes fractions en azote est estimée par microkjedahl, et si la dose nécessaire pour produire 50 % des tumeurs est calculée selon la formule citée ci-dessus, on constate que la quantité de liquide ayant cette infectiosité doit contenir 9.3×10^{4} milligr. d'azote pour l'extrait originel, 9.8×10^{3} milligrammes d'azote pour le liquide surnageant à 12.000 tours et 0,11 milligrammes pour le liquide surnageant à 15.000 tours et 0.84 milligrammes pour le liquide surnageant à 27.000 tours, tandis que pour chaque sédiment, il faut au

moins 3,9 10^3 milligrammes d'azote pour obtenir le même effet; le sédiment contient cependant seulement environ 10 % de l'azote total de l'extrait originel. Ainsi la centrifugation à 15.000 tours doit suffire à séparer la plus grande partie du virus de l'extrait originel puisque son activité est réduite au centième dans le liquide surnageant. Cependant, on ne retrouve dans le sédiment resuspendu dans du tampon qu'une très faible fraction de l'infectiosité.

« ... D'autres expériences ont montré une action protectrice analogue d'extraits de tumeurs différentes ou de sérums de lapin ou de cobaye inactivés. Les solutions protéiques semblent ainsi avoir une action protectrice non spécifique. Les sérums frais, à forte concentration, peuvent avoir une légère action délétère, due probablement à la présence du complément.

« *Purification de l'agent 13 par centrifugations répétées.* — L'action protectrice des protéines a été mise à profit pour concentrer fortement le virus. Un extrait de sarcome 13 est centrifugé à 15.000 tours pendant une heure; le sédiment est resuspendu dans un volume de tampon égal au dixième seulement du volume originel, débarrassé à petite vitesse des particules insolubles, centrifugé à nouveau à 15.000 tours, et repris dans un vingtième de volume de tampon; après une nouvelle centrifugation à petite vitesse et une troisième sédimentation à 15.000 tours, il est repris dans un volume de tampon égal au soixantième du volume originel. L'agent a été ainsi gardé tout le temps en solution concentrée et se protège en quelque sorte lui-même. Les dilutions utilisées pour les injections sont faites avec du tampon contenant du sérum.

« Les résultats de cette expérience montrent que l'acti-

vité totale de chaque sédiment correspond, dans les limites des erreurs expérimentales, à celle de l'extrait dont il provient, alors que l'azote total du dernier sédiment ne représente que 3 ‰ de celui de l'extrait dont il dérive. Ce degré de purification (335 fois) est du même ordre que celui des expériences de Claude (425 fois). La dose minima active d'agent 13 contient $8{,}6 \times 10^8$ milligrammes d'azote, tandis que la dose infectieuse du virus de Rous, la plus petite obtenue par Claude, avait un poids sec de 4×10^{10} milligrammes.

« Cette différence semble due à la différence d'infactiosité des tumeurs utilisées qui entrainerait une proportion plus forte de matière inactive vis-à-vis du virus. De plus, dans les expériences de Claude, un inhibiteur du virus disparait au cours des premières extractions et augmente paradoxalement le titre d'infectiosité, phénomène qui ne se retrouve pas avec le sarcome 13.

« Les tests biologiques permettent ainsi d'estimer indirectement les vitesses suffisantes pour sédimenter l'agent 13 dans les tubes obliques de l'ultracentrifuge de Pickels sans utiliser un dispositif optique. Les résultats indiquent que le diamètre de l'agent infectieux est inférieur à 100 millimicrons. Ces résultats sont en concordance avec ceux obtenus par Stern avec une ultracentrifuge à équipement optique pour des préparations purifiées de virus de Rous ou de l'agent de Furth : ces deux agents ont un diamètre d'environ 70 millimicrons.

« Ainsi les virus des tumeurs aviaires ont une taillle qui les situe au milieu de la vaste gamme des virus au voisinage du bactériophage C 16 et de l'agent de la peste aviaire,

« ... La thèse a été défendue que l'agent du sarcome de la poule est un enzyme intrinsèque et non un virus extrinsèque. PENTIMALLI invoquait à l'appui de cette thèse entre autres sa résistance aux agents chimiques et la possibilité de le séparer par des méthodes physiques, comme l'adsorption à la surface des globules rouges, méthode pourtant utilisée pour purifier le virus de l'influenza. On a fait état aussi de la stabilité de l'agent de ROUS en l'absence de protéines, mais nous avons montré que l'agent 13 perdait son activité dans ces conditions. On a invoqué, en outre, sa résistance à la congélation et à la fusion, mais cette résistance a été, par après, reconnue comme caractéristique des virus. De même a-t-on tiré argument pour la nature enzymatique de la relation quantitative entre la dose d'agent employée et la formation de tumeurs, relation pourtant fréquente dans les réactions biologiques. Le caractère soi-disant peu marqué des réactions immunologiques à ces agents a enfin été cité ; bien au contraire, les anticorps aux virus explique les variations d'activité des extraits filtrés, dont on avait voulu tirer argument.

« Ainsi les différentes propriétés que nous avons discutées, taille, stabilité, composition chimique, mode de propagation, variabilité et réactions immunologiques, rapprochent les agents des tumeurs aviaires des autres virus animaux. Les différences apparentes que l'on avait voulu mettre en avant pour les séparer de ces derniers se sont effondrées au fur et à mesure que les études sur les deux groupes ont été plus poussées. »

f) *Résumé.*

Nous nous sommes, au cours de notre exposé, attachés à relever les caractères physiques, chimiques et biologiques de quelques exemples choisis dans les maladies animales à ultra-virus parce qu'elles nous paraissent plus faciles à confronter avec les éléments cytologiques et parasitaires, de la maladie de Sticker. C'est entre ces affections que nous allons dresser un tableau comparatif que nous essayerons de mettre en parallèle avec les tumeurs vénériennes du chien, rassemblant et résumant ainsi sommairement les principaux caractères que nous avons plus ou moins développés jusqu'ici.

Caractères généraux des ultra-virus.

Physiques : Les ultra-virus sont invisibles à l'examen microscopique ordinaire, mais on rencontre dans les coupes de tissu atteint des particules intraprotoplasmiques, arrondies ou ovalaires, isolées ou groupées en amas, simples ou constituées parfois d'éléments plus fins dits corpuscules élémentaires, entourées d'une membrane d'enveloppe. La taille de ces inclusions peut être précisée par des procédés spéciaux : l'ultrafiltration sur bougies Berkefeld ou Chamberland, la photographie dans l'ultra-violet (Barnard), l'ultracentrifugation répétée (Claude) à grande vitesse (15.000 à 50.000 tours-minute) qui a permis d'ailleurs de les isoler ou de purifier davantage les extraits de tumeurs à partir de broyats d'organes ou de liquides organiques.

Vallée et Carre, en 1921, ont montré que l'adsorption par des subtances organiques (cellules, hématies, etc.) ou mêmes inertes est une caractéristique de certains ultra-virus.

Tandis que la dissécation et le froid, même aux très basses températures, conservent longtemps le virus, la chaleur et la lumière les atténue rapidement.

Chimiques : Les inclusions intraprotoplasmiques figurant les ultra-virus, sont colorables par plusieurs procédés : en bleu-violacé par le procédé de Herzberg, au bleu Victoria avec ou sans addition d'acide citrique selon la technique modifiée par Nagel, en rouge par la méthode de surcoloration de Borrel, à la fuchsine phéniquée, en noir par le procédé d'imprégnation argentique de Morosow, en rouge par la méthode de Köster ou encore par l'aniline-fuchsine de Goodpasture, en rouge-violet par la

---

Nous n'avons pas, jusqu'ici, dans l'exposé des données cytologiques ou microbiologiques, cherché à tirer parti d'une confrontation avec les images relevées en pathologie humaine dans les maladies à ultra-virus.

Les ultra-virus, agents de ces maladies, peuvent, en général, être cultivés sur des cellules tissulaires vivantes et spécialement sur la membrane chorio-allantoïde de l'embryon de poulet.

Dans la vaccine, la variole, la rage, le trachome, le molluscum contagiosum et quelques autres maladies à virus, on peut rencontrer des inclusions intraprotoplasmiques qui pourraient à la rigueur servir au diagnostic. Les inclusions intranucléaires survenant dans les lésions de la fièvre jaune, de l'herpès, de la varicelle et d'autres maladies à virus sont d'un diagnostic plus délicat.

coloration de May-Grünwald-Giemsa, par le bleu de méthylène, etc...

Insolubles dans les solvants des lipoïdes et les acides dilués, leur résistance aux agents chimiques est assez importante, par exemple au formol, à l'acide acétique (le virus de la fièvre de la vallée du Rift reste encore virulent après six mois de contact avec l'acide phénique à 0,5 %), à la bile, mais la glycérine semble un milieu conservateur.

Biologiques : Leur culture ne peut se faire sur les milieux usuels et exige des milieux tissulaires vivants, dont la membrane chorio-allantoïde de l'embryon de poulet semble le plus électif.

Leur transmission à des animaux semblables peut généralement être réussie à l'aide de filtrats d'organes ou de liquides organiques, par injections soit sous-cutanées, soit intrapéritonéales, etc., selon les cas.

Une immunité naturelle ou acquise peut être mise en évidence dans la plupart de ces affections.

2° Points de comparaison avec le sarcome de Sticker.

En conclusion à ces données générales, nous joignons ici les conclusions, commentées par nous, données par les auteurs américains, relatives au sarcome de Sticker. En effet, sur le chapitre de la biologie, nous aurions peut-être pu préciser les termes d'une comparaison très instructive, si nous avions pu apporter une contribution plus importante à l'étude des phénomènes de transmission ou d'immunité dans la maladie de Sticker. Mais précisément, ce chapitre présente des lacunes considérables ainsi que l'ont souligné De Monbreun et Goodpas-

TURE et nous tenons à résumer et à commenter quelques points avancés pas ces auteurs.

La conclusion de leurs travaux est que le lymphosarcome contagieux est un véritable néoplasme et qu'il est transmissible par l'inoculation de cellules tumorales vivantes sur des surfaces cutanées ulcérées. L'origine des cellules tumorales n'est pas définitivement déterminée, mais elles sont probablement dérivées des séries lymphocytaires. (La partie principale des études réalisées à Toulouse par MM. NANTA et BAZEX a consisté justement à combler cette lacune.) La présence de gouttelettes graisseuses neutres dans les cellules tumorales est enregistrée comme une caractéristique cytologique. (Sur ce point, nous avons apporté aussi quelques divergences qui nous permettent de contester la conclusion des auteurs américains : cf. page 71 et figure page 73.)

Des tumeurs multiples peuvent être occasionnées par des injections de cellules tumorales en suspension.

La croissance de la tumeur marche de pair avec une immunité variable et les métastases paraissent en rapport avec les périodes de résistance faible ou nulle qui peuvent survenir pendant les périodes de développement rapide de la tumeur. Une immunité, naturelle ou acquise, pour si solide qu'elle soit, peut être abolie par l'injection d'une grande quantité de cellules tumorales.

Le sérum obtenu à partir de lapins immunisés avec des émulsions de tissu tumoral est capable de détruire les cellules tumorales *in vitro*, et prévient l'apparition de tumeurs à la suite d'inoculations de cellules. Par contre, le sérum obtenu à partir de lapins immunisés avec un sérum de chien normal n'affecte que peu les cellules tumorales *in vitro* et n'empêche pas la greffe de la tumeur lorsqu'on l'injecte sous-cutané aux chiens. De nouvelles

recherches sont nécessaires pour démontrer définitivement la présence d'anticorps, spécifiques des cellules tumorales, dans le sérum d'animaux immunisés par des émulsions de cette tumeur. (Nous ne développons pas autrement la question de l'identification par l'immunité qui constitue une méthode importante pour le diagnostic positif et différentiel des affections à ultra-virus.)

De sorte qu'il nous parait inutile de chercher à tirer parti d'une confrontation générale sur le terrain de l'immunité qui peut, pour certaines maladies à ultra-virus être parfaitement étudiée, et qui au contraire est très fragmentaire en ce qui concerne la maladie du chien. C'est plutôt une confrontation sur la transmissibilité qui parait en général très sommairement étudiée, tout au moins en ce qui concerne les modes de transmission naturelle, sur les modes de contagion dans les grandes épizooties du cheval, du lapin, de la souris, de la poule, etc., tandis que le mode de transmission de l'affection canine est au contraire parfaitement défini par sa nature vénérienne.

Donc, après avoir constaté l'impossibilité de tirer argument des caractères cliniques, histologiques, cytologiques, évolutifs, épidémiologiques et même d'une manière générale microbiologiques, évoqués tout au long de la présente revue jusqu'ici, nous ne voyons plus qu'un ordre d'argument à examiner, la comparaison entre les gros corps osmiophiles de certaines catégories de sarcome de Sticker et les corps osmiophiles de certaines maladies à ultra-virus, isolés par la technique de Claude.

En effet, du moment que nous ne pouvons nous prononcer sur les procédés de coloration susceptibles de mettre en évidence, dans les corps graisseux intraprotoplasmiques des cellules de Sticker, un appareil granuleux plus fin, tel que celui qui existe au sein des corps de

Bollinger dans la variole aviaire par exemple, il ne nous reste qu'à envisager la nature chimique des corps osmiophiles. L'osmiophilie des inclusions de Sticker peut-elle être interprétée comme recouvrant des propriétés identiques à l'osmiophilie des granules d'ultra-virus, tels qu'on les connait dans la variole aviaire et les leucémies transmissibles ?

A en croire De Monbreun et Goodpasture, les inclusions du sarcome de Sticker seraient composées de graisses neutres, et ces mêmes auteurs ajoutent les remarques suivantes : Les cellules tumorales ne donnent pas de réaction peroxydasique ; il n'est pas possible non plus de colorer des mitochondries. Mais peut-être cela est-il dû au fait que les cellules sont encombrées d'inclusions de graisses neutres isotropiques ? Celles-ci se présentent dans les cellules des tumeurs jeunes et à croissance rapide aussi bien que dans les cellules des tumeurs en régression. On ne réussit pas non plus de colorations supravitales avec les colorants habituels tels que les vert Janus, le rouge neutre ou le bleu trypan. Ces inclusions graisseuses représentent très vraisemblablement des formations endogènes plutôt que des graisses phagocytées. Les cellules tumorales ne sont pas non plus teintées par les colorants intravitaux tels que le bleu tyrpan, même après une longue préparation.

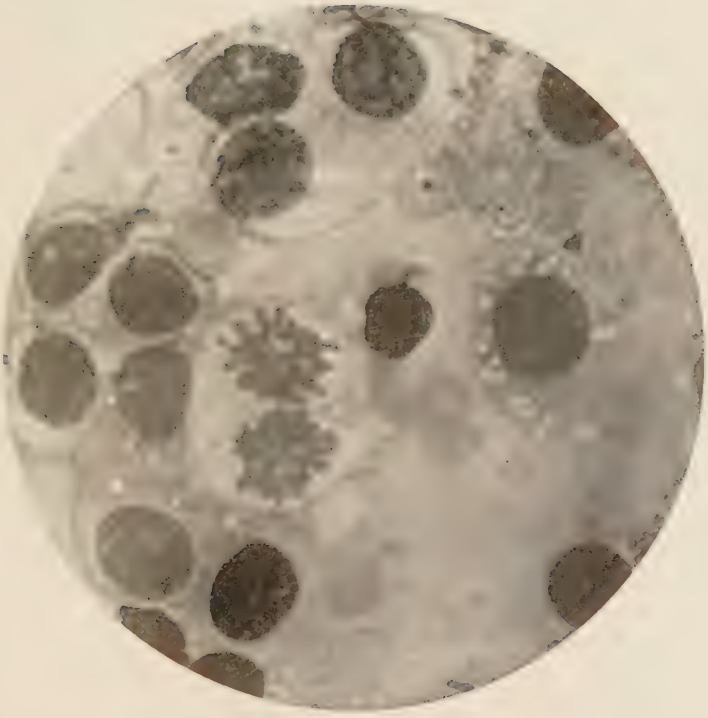
Or, nos propres constatations en ce qui concerne la nature des inclusions lipidiques des cellules tumorales ne nous permettent pas d'adopter l'opinion de De Monbreun et Goodpasture.

1° Il ne nous semble pas que la coloration par l'acide osmique soit strictement révélatrice de graisses neutres ; elle peut aussi bien apartenir à des phospholipides. Les

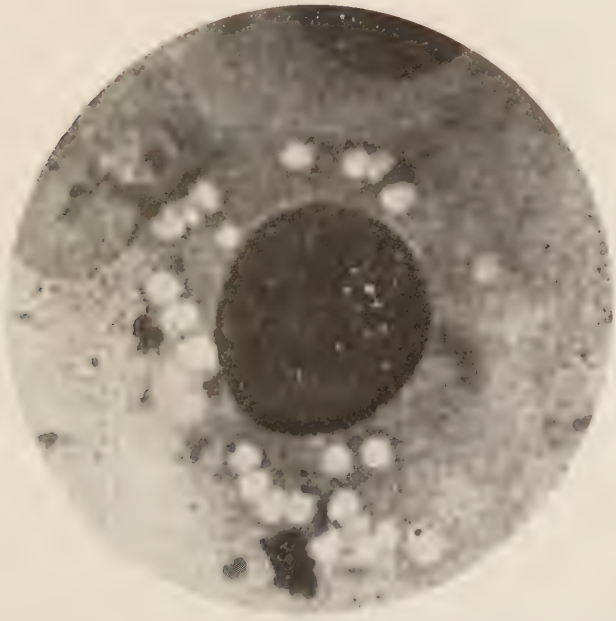
granulations osmiophiles paraissent sur des étalements correspondre à des éléments vacuolaires qui sont très fréquents dans certains cas de sarcome de Sticker (on en verra un exemple très bien illustré dans la figure ci-contre, page 73, emprunté à la thèse de LACOUR). On sait du reste que, dans la fièvre jaune, dans la fièvre de la vallée du Rift certaines inclusions qui paraissent recouvrir le virus causal sont particulièrement aptes à subir une transformation vacuolaire.

2° Mais de plus il nous a été donné dans un cas d'exploraiton de la moelle osseuse pratiquée par MM. BAZEX et PUGET de noter les particularités suivantes dont la valeur est soulignée par MM. NANTA et BAZEX. La moelle osseuse dans ce cas est particulièrement riche en gros éléments d'origine réticulaire subissant avec prédilection ainsi qu'il arrive aux éléments de la série promonocytaire et monocytaire un effritement protoplasmique ou une lyse nuclaire accentuée. Il est possible de mettre en évidence sur certains de ces éléments l'apparition d'inclusions protoplasmiques petites, à peine teintées, d'autres plus disséminées, plus volumineuses, réfringentes, d'autres enfin encore plus volumineuses, régulières, réfringentes (après coloration par le May-Grünwald-Giemsa), et un peu pigmentées, assez comparables à certains lipochromes. Enfin, certains éléments renferment de grosses inclusions de même caractère à contours aussi réguliers, parfois ovalaires et fortement pigmentées.

Il nous parait difficile de ne pas établir un rapprochement entre ces éléments réticulaires présents dans la moelle osseuse où ils sont isolés et disséminés au milieu de tous les autres éléments médullaires et les cellules à inclusions propres au sarcome de Sticker.



Microphotographie destinée à montrer une cellule en mitose, une cellule contenant de nombreuses vacuoles et quelques granulations intra et extracellulaires. Frottis par impression coloré au May-Grünwald-Giemsa.



Cellule réticulaire macrophagique bourrée de vacuoles. (G = 2.000 D. environ). Noter dans la vacuole située en bas, à droite, un corpuscule opaque, coloré en violet, et un corpuscule similaire extra-cellulaire à gauche, région moyenne, coloration au May-Grünwald-Giemsa sur frottis par impression.

3° Il nous parait surtout indispensable d'établir un rapprochement entre d'une part, les inclusions intraprotoplasmiques connues antérieurement, celles que nous venons de relever dans la moelle osseuse et d'autre part les corps sphériques de taille inégale libres dans le courant sanguin des tumeurs de Sticker tels que les ont étudiés MM. Nanta et Bazex. A vrai dire ces corps prennent les colorations nucléaires par le May-Grünwald-Giemsa et ne sont pas strictement basophiles; dans l'état actuel de nos investigations ils ne peuvent être strictement identifiés ni aux corps osmiophiles ou pigmentaires ci-dessus définis ni à des granulations vitales telles qu'on les connait dans les monocytes ou dans les cellules réticulaires après coloration vitale et comme les a parfaitement décrites Kiyono et qui, on le sait, sont à l'état normal spontanément libérées des cellules monocytaires ou réticulaires au cours de la traversée sanguine du foie ou de la rate.

Mais bien que nous ne puissions pas développer davantage ici cette argumentation, il nous parait légitime de suggérer que l'étude des inclusions et des vacuoles intraprotoplasmiques des cellules du sarcome de Sticker ainsi que des corps basophiles ou acidophiles libres dans le sang des mêmes tumeurs fournira peut-être un jour une interprétation plus propre à rapprocher ces tumeurs des lésions à ultra-virus.

Dans l'état actuel des choses nous nous bornons à emettre cette suggestion et cet espoir. Toutefois, puisque nous ne pouvons retirer aucune argumentation solide des diverses investigations que nous venons d'exposer en ce qui concerne les maladies animales à ultra-virus, il nous reste à chercher nos arguments dans une confrontation avec

les granulamotoses humaines ainsi qu'il est indiqué dans les notes de nos maîtres toulousains relatées en tête de cette étude.

Nous abordons donc la deuxième partie de notre travail : comparaison entre le granulome vénérien et deux types de granulomatoses humaines qui, l'une par ses caractères histologiques généraux, le mycosis fongoïde, l'autre par certains caractères cytologiques (corps de Donovan) et aussi bien par son caractère étiologique (maladie vénérienne), peuvent être rapprochées l'une et l'autre du « granulome vénérien du chien ».

CHAPITRE IV

LES HISTIOCYTOSES HUMAINES

a. LE MYCOSIS FONGOÏDE

Le mycosis fongoïde est une affection chronique, rare, évoluant inéxorablement vers la mort par poussées successives. Ses lésions cutanées cependant caractéristiques ne peuvent toujours suffire à le différencier des autres hématodermies. Il est donc indispensable, semble-t-il, de le définir par son critère histologique, le granulome mycosique de composition polymorphe.

Description clinique :

Le mycosis fongoïde est une maladie de l'âge adulte qui atteint les deux sexes avec cependant une préférence pour l'homme.

Il est classique de décrire trois aspects cliniques différents.

1. *Forme commune type Alibert-Bazin.*

Le début est insidieux, parfois annoncé par le prurit. Rapidement apparaissent des éruptions polymorphes disséminées dites prémycosiques, sans aucun caractère spécifique, ce qui rend ainsi délicat le diagnostic précoce. On peut observer des plaques éparses d'érythème rouge-brûnatre, de dimensions et de formes variables, parfois polycycliques, de surface eczématiforme. Elles prennent parfois un type de dermatose définie. D'autres fois ces éruptions sont bulleuses ou vésiculeuses mais le plus souvent ce sont des plaques roses ou rouges, légèrement infiltrées à surface quadrillée finement squameuse rappelant le parapsoriasis en plaques, laissant entre elles des intervalles de peau saine.

Ces éruptions prémycosiques disparaissent puis reparaissent sans cause apparente et peuvent durer plusieurs années ; le prurit qui les accompagne toujours cesse avec les rémissions.

A la phase d'état, à côté des lésions de grattage souvent très importantes, apparaissent des plaques eczématiformes infiltrées ; leur aspect est alors beaucoup plus caractéristique que les précédentes. La presque totalité de la surface cutanée est atteinte et la face électivement. La peau est parsemée de placards irréguliers, roses, rouges, bistres ou jaunes pale entre lesquels subsistent des zones de peau paraissant intactes: ce sont les nappes claires de Leredde. Les plaques sont tantôt eczémateuses et suintantes, parfois croûteuses, tantôt squameuses et sèches, planes ou saillantes, présentant à leur périphérie un oedème profond qui correspont à la zone d'accroissement.

Parfois, brusquement une région est envahie par un volumineux oedème déformant passager. A ce stade les phanères sont eux aussi touchés : on note une chute des cheveux et des poils et des troubles trophiques au niveau des ongles.

Enfin surviennent sur ces plaques les tumeurs. Ce sont des saillies multiples, mollasses, bien limitées, de forme arrondie, rougeâtres ou violacées. Elles peuvent se ramollir et s'ulcérer en leur centre donnant une ulcération grisâtre, parfois granuleuse et bourgeonnante et peuvent se résorber spontanément laissant à la suite d'ulcérations une cicatrice blanchâtre entourée d'une auréole pigmentée.

2. *Forme à tumeur d'emblée type Vidal-Brocq.*

Les tumeurs surviennent sur peau saine, quelquefois, mais rarement suivies d'éruptions « prémycosiques » donnant alors un type évolutif inversé (H. Martin). Le plus souvent elles sont les seuls éléments de cette forme et évoluent normalement.

3. *Forme érythrodermique type Hallopeau-Besnier.*

Cette forme est caractérisée par une érythrodermie débutant par plaques et rapidement généralisée, donnant au malade l'aspect de l'homme rouge d'Hallopeau. Cette érythrodermie est exfoliante, excessivement prurigineuse et très infiltrée ce qui rend la peau épaissie et boudinée au niveau des plis. Tardivement on peut voir survenir des tumeurs cutanées.

A côté de ces lésions cutanées sous leurs trois formes, on a cité de rares lésions muqueuses sous l'aspect par exemple de kératite (Besnier-Hallopeau), d'érosions ou de tumeurs. Les adénopathies, élastiques et indolores, sont généralement présentes dans la première et troisième formes et absentes dans la seconde. On a aussi trouvé des nodules mycosiques dans les poumons, le cœur, le foie, la rate, les reins, les muscles.

L'évolution générale est longue, de deux à vingt ans parfois, entrecoupée de rémissions et de rechutes successives mais le pronostic est malheureusement toujours fatal et la mort survient par cachexie ou infection secondaire malgré le traitement radiothérapique.

Histologie :

Les caractères de son infiltrat dermique définissent le mycosis fongoïde. Cet infiltrat peut varier suivant les formes cliniques mais les caractéristiques essentielles persistent : ce sont le polymorphisme de ses éléments et la présence de la cellule mycosique.

On y trouve toujours : des lymphocytes, des polynucléaires en particulier des éosinophiles, des plasmocytes et surtout des cellules histiocytaires.

L'épiderme est aminci et renferme parfois des amas de lymphocytes. Les vaisseaux sont dilatés et entourés d'un manchon cellulaire.

On établit de plus la présence constante de cellules mononucléaires spéciales que les auteurs ont décrit sous le nom de cellule mycosique ou encore de mycosiszellen. Cette cellule, de grande taille, présente en son centre un volumineux noyau arrondi à structure chromatinienne fi-

nement réticulée et acidophile. Ce noyau renferme un ou deux nucléoles légèrement basophiles. Le cytoplasme, basophile, de dimensions réduites, semble mouler le noyau et possède des bords bien limités. Dans certaines de ces cellules des granulations azurophiles sont visibles. On voit donc l'analogie de cette cellule mycosique avec l'hémocytoblaste (Uturbey). Cependant quelques cellules mycosiques peuvent s'éloigner quelque peu de cette description, ayant un protoplasme plus important, moins bien limité et moins basophile. Ce ne sont là, en somme, que des formes à tous les stades d'évolution de la cellule réticulaire à l'hémocytoblaste.

Dans les rares et discrets infiltrats viscéraux, les caractères sont identiques. Tout au contraire, les ganglions présentent une lésion non spécifique, la réticulose lipomélanique de Pautrier.

Hématologie :

L'étude de la formule sanguine dans cette hématodermie qu'est le mycosis fongoïde présente un gros intérêt quoique ses caractères hématologiques soient loin d'être spécifiques. L'étude du myélogramme et le cas échéant des autres organes hématopiétiques renseigne sur la physiopathologie de cette affection.

Dans la majorité des cas le sang et la moelle ont des caractères presque normaux. On a noté toute fois une augmentation des éosinophiles avec un taux dans le sang de trois à vingt-trois pour cent, allant souvent de pair avec un taux d'éosinophilie médullaire élevé (12, 13 %, Lapierre). On observe aussi parfois une hyperlymphocytose sanguine légère, enfin on signale surtout la fré-

quence des réactions monocytaires de la moelle et du sang semblant concorder avec ce que l'on observe dans l'infiltrat cutané.

A côté de ces cas les plus fréquents dans lesquels les formules medullaires et sanguines sont relativement peu modifiées, il faut décrire les formes de mycosis fongoïde à formule leucémoïde. Ces cas doivent être différenciés des leucoses à éruption cutanée d'aspect mycosique et pour cela authentifiés par les caractères histologiques spéciaux du granulome mycosique. Plusieurs exemples de mycosis fongoïde avec une formule de leucémie lymphoïde ont été cités (Graciansky et Paraf). De même une leucémie à grandes cellules mononuclées a été décrite associée à un mycosis fongoïde par Pasini. Notre maître M. Nanta a bien montré le signe distinctif le plus net entre les lésions leucémiques et les lésions mycosiques qui est l'absence ou du moins la discrétion des infiltrats viscéraux, de règle dans la leucémie.

Diagnostic :

Le diagnostic de cette affection qui peut revêtir des aspects si différents sera donc difficile à établir sur la seule clinique. On devra y penser devant un prurit, une érythrodermie, une éruption de cause non évidente. A la période prémycosique il sera basé avant tout sur l'évolution, le caractère infiltré et la couleur brunâtre des lésions. Dans la forme tumorale on devra le différencier des lépromes, des gommes, des sarcomes, des lupomes et des autres tumeurs leucémiques.

Mais le diagnostic ne saurait être affirmé sans le résultat de la biopsie caractérisé à la période mycosique par le granulome mycosique, infiltrat cellulaire considérable

et très polymorphe et par la présence de la cellule mycosique.

Traitement :

Avec le traitement actuel on ne peut espérer la guérison. La roentgenthérapie en est le traitement classique car les lésions sont très radiosensibles. Celle-ci doit être faite à doses faibles avec des rayons moyennement pénétrants. Le corps entier sera irradié par champs et le traitement sera suffisamment étalé dans le temps.

Les résultats immédiats sont excellents : on assiste à la fonte des lésions et à la disparition du prurit mais la maladie évoluera sous une apparente guérison et le malade succombera.

En résumé, par tous ces caractères, le mycosis fongoïde mérite d'être classé comme une hématodermie le plus souvent aleucémique, consécutive à une réaction polymorphe du système leucopoiétique cutané et dont l'étiologie reste toujours mystérieuse.

b. LE GRANULOME INGUINAL.

Conceptions classiques :

C'est une maladie rare, survenant seulement dans les régions tropicales, pouvant se développer chez les deux sexes avec un peu plus de fréquence chez la femme. de préférence chez les sujets de race noire.

Elle se localise initialement surtout dans la région anale et les organes génitaux ; dans 6 % des cas seulement, elle peut survenir dans la région bucco-pharyngée et sur les mains. La phase d'incubation dure de quelques jours à trois mois et est totalement silencieuse ; puis se développe

au point d'inoculation un petit nodule rougeâtre ressemblant à un ganglion en voie de suppuration : c'est le stade nodulaire ou stade de pseudo-bubon.

Enfin, au bout de quelques semaines, l'élément s'ulcère et on aperçoit une perte de substance de la dimension d'une pièce de un franc ayant un peu l'aspect d'un cancroïde à bord irrégulier, à fond bourgeonnant, saignant au moindre contact, indolore spontanément et à la pression, mais dont la base est seulement empâtée et ne s'accompagne d'aucune adénopathie. C'est en principe à ce moment là que le malade est examiné et que le diagnostic est fait.

Si le malade est soigné correctement par des injections intramusculaires de sels d'antimoine identiques à ceux que l'on emploie dans le kala-azar, la guérison survient en quelques semaines en laissant une cicatrice.

Dans le cas contraire, la maladie s'étend à la fois par extension périphérique de lélément primitif et par l'apparition de nouvelles ulcérations résultant d'auto-inoculation et qui finissent bientôt à confluer avec le premier. De plus, des microbes pyogènes cultivent sur cette plaie et au bout de quelques mois l'aspect se modifie.

Il se forme une ulcération à bord décollé par des fusées purulentes à siège hypodermique ; le fond est recouvert d'une sanie putride et parsemé de végétations souvent verruqueuses. Cette lésion lorsqu'elle se développe dans les sphères génitales ne produit jamais de véritables mutilations car en principe elle ne dépasse que de très peu le tissu cellulaire sous-cutané. Elle peut par endroit se cicatriser spontanément alors qu'elle continue à s'étendre en d'autres points.

Il n'y a jamais d'atteinte ganglionnaire.

Telle que nous venons de la décrire, elle persiste pendant très longtemps (plusieurs dizaines d'années) et ne s'accompagne que très tardivement d'une atteinte de l'état général.

Histologiquement il s'agit d'un granulome caractérisé par un infiltrat polymorphe constitué de plasmocytes, lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles souvent groupés en micro-abcès, de volumineux histiocytes dans le protoplasme desquels on aperçoit des granulations souvent groupées par deux, colorables en noir par l'hématoxyline, en violet par le Giemsa et auxquels on donne le nom de corps de DONOVAN (qu'il ne faut pas confondre avec les corps de DONOVAN que cet auteur a décrit dans le kala-azar). On trouve de plus des spirochètes et des bacilles de types divers qui sont considérés comme germes d'infection sécondaire.

Au contraire tout porte à croire que les corps de DONOVAN sont spécifiques et ne sont autre chose que le virus lui-même ; mais cette assertion demande confirmation.

Telles sont les notions classiques telles qu'on les admettait pour le granulome inguinal jusqu'au début de la dernière guerre. Depuis, de nombreux travaux ont apparu qui par certains côtés modifient, par d'autres confirment le schéma que nous venons d'exposer.

Etiologie :

Les notions classiques sont profondément modifiées. Ce n'est plus une maladie tropicale ; dans tous les Etats des U. S. A. des cas ont été publiés. Et surtout elle est devenue très fréquente et nous ne citerons pour confirmer cette assertion que les études les plus récentes :

Etudes de GREENBLATT, portant sur 75 cas vus en huit ans ;

Etudes de SHALLISSON, portant sur 200 cas;

Etudes de MARSAK, BARTON et BAUER, portant sur 97 cas vus en trois ans, pour ne citer que les rapports les plus importants.

En France, les observations en sont peu nombreuses, cela tient peut-être à ce que cette maladie est encore mal connue.

Les cas survenant chez les sujets de race blanche sont plus nombreux qu'autrefois : le granulome inguinal n'est plus l'apanage des noirs.

Topographie :

Les localisations primitives les plus bizarres ont été décrites : au col utérin (ARNELL et POTEKIN, études basées sur 38 cas), (il s'agit d'une localisation de pronostic particulièrement sévère, puisqu'elle peut entraîner la mort au cours de grossesse : PUND et MELNNÈS) ; au niveau de l'urèthre, de la vessie, des trompes, des ovaires.

Clinique :

Dans ce chapitre peu de modifications ont été apportées, les descriptions faites par MAC LEOD, CONYERS et DANIELS restent toujours vraies.

Complications :

Classiquement tout se borne aux lésions locales pure-

ment cutanées et les auteurs classiques insistent dans le diagnostic sur l'absence d'adénopathies.

Ces notions sont maintenant complétement remaniées, la maladie de la région périanale peut remonter le long du rectum et du colon (Frase et Kimball, Goldberg, Berkowitz) et aboutir à un rétrécissement du rectum.

Grenblatt a insisté sur le fait que souvent des adénopathies d'allure inflammatoire surviennent fréquemment et que dans les cas où les ganglions paraissent indemnes, des cellules histiocytaires avec corps de Donovan existent dans les ganglions et les vaisseaux lymphatiques. Sobel et Pensky ont publié des observations avec abcès ganglionnaires (pseudo-bubons). Parfois le blocage lymphatique peut se traduire par un éléphantiasis des organes génitaux.

Enfin, il a été publié des observations de granulomè inguinal compliqué de polyarthrite évolutive et d'ostéomyélite (Lyford, Scott et Johnson, Sheldon), pouvant même se terminer par la mort (Lyford). Paggi et Thill ont observé un malade présentant des métastases des os et de la peau avec atteinte très marquée de l'état général. Becker, à l'autopsie d'un sujet porteur de lésions de granulome a retrouvé des lésions au niveau des côtes et des parois du tube digestif.

Dans la majorité des cas au bout de quelques années d'évolution le granulome inguinal s'accompagne d'une chute très importante de l'hémoglobine (50 %) contrastant avec un nombre d'hématies voisin de la normale (anémie hypochrome). Ce n'est que très tardivement que l'anémie hémoglobinémique devient aussi une anémie globulaire.

Pronostic :

Classiquement le pronostic est excellent. Malheureusement il n'en est pas toujours ainsi, et cela malgré les procédés thérapeutiques modernes dont nous parlerons plus loin.

ALLISSON sur un total de 200 malades a observé trois décés provoqués par l'anémie et la cachexie. La localisation la plus grave est la localisation cervicale utérine. surtout s'il y a coexistence avec la grossesse; PUND et MAC INNES ont rapporté six cas de mort.

Le malade que nous avons observé mourut de cachexie et d'anémie malgré un traitement minutieusement réglé pendant plus de six mois.

Diagnostic :

L'isfection détermine une allergie ; on peut la mettre en évidence au niveau des téguments en injectant dans le derme un antigène préparé à partir de fragment de végétation prélévé sur une lésion assez jeune (réaction comparable aux réactions de FREI et de ITO et REENSTIERNA pour la maladie de NICOLAS-FAVRE et la chancrelle). Cette allergie est spécifique.

Thérapeutique :

Classiquement la thérapeutique est très simple. L'injection intraveineuse ou intramusculaire de sels d'antimoine fait disparaître rapidement la lésion cutanée. ARAGAO et VIANNA en 1913 ont conseillé le tartrate double d'antimoine et de potasse (1 %) en injections

intraveineuses : commencer par un ou deux centimètres cubes et arriver progressivement à dix ou quinze centimètres cubes en échelonnant les injections sur une durée de plusieurs mois. Cette thérapeutique est malheureusement souvent mal tolérée et parfois ne produit pratiquement aucun effet. On y associait l'extirpation chirurgicale ou la destruction à l'électrocoagulation de la lésion, ce qui n'était pas toujours possible.

A l'heure actuelle, les procédés sont plus nombreux et en même temps plus actifs :

Localement : On peut appliquer :

1. Une pommade contenant du tartrate double d'antimoine et de potasse à la concentration de 1 ‰ ;

2. Un mélange d'huile de foie de morue et de glycérine à parties égales contenant 30 % de novarsénobenzol ;

3. De la poudre de résine de Podophyllin à 20 % dans de l'huile d'olive. Il s'agit là d'un médicament très puissant qui donne d'excellents résultats dans les formes bien limitées et peu étendues.

Général :

1. Les injections de tartrate double d'antimoine et de potasse ont été abandonnées au profit de sels d'antimoine plus actifs : Anthiomaline, Glucantime injectées par voie intramusculaire, en même temps plus faciles à tolérer ; il est nécessaire d'avoir recours à de longues séries. Cependant, il y a de nombreux échecs (30 %, Robinson, Shelley et Mays; 10,7 %, Marshak, Barton et Bauer).

2. De l'avis de tous les dermatologistes, le médicament le plus sûr est la streptomycine comme en témoignent les travaux de KUPPERMANT, GRENBLATT et DIENST d'une part, BARTON, SCHWEMLEIN et BAUER d'autre part; il y a par ce procédé moins de 5 % d'échecs. KUPERMANN, BARTON recommandent d'administrer 4 gr. de streptomycine par jour pendant 5 jours en suivant. MARSHAK, BARTON et BAUER ont recours à des doses plus fortes : de 30.000 à 50.000 unités toutes les trois heures pendant de quinze à vingt jours et prétendent ainsi guérir tous leurs malades.

Microbiologie :

Des recherches importantes ont été réalisées par ANDERSON, DE MONTBREUN et GOODPASTURE en 1925. Ils ont confirmé que les corps de DONOVAN étaient spécifiques; ils ont montré qu'il s'agissait de bacilles Gram négatif qui pourraient se voir sous deux formes : ou bien encapsulés et intracellulaires ou bien non encapsulés. Enfin, ils ont prouvé qu'il était possible de le cultiver et de l'isoler sur des embryons de poulet.

Ces travaux ont été repris par SHELDON, THÉBAUT, HEYMANN et WALL, par JENNISSON, HELVIG et MILSTONE. Ils en ont précisé les techniques et indiqué un procédé permettant d'éliminer deux saprophytes que l'on rencontre souvent dans les lésions de granulome inguinal: le *Coryne-bacterium Xerose* et le *Paracolon bacillus.* Le virus a pu être repiqué quatre fois.

II. *Parallèle avec le sarcome de Sticker.*

La note précitée de nos maîtres toulousains, publiée à la Société d'Hématologie de Paris, énumère brièvement mais avec précision les points sur lesquels l'histologiste peut s'appuyer pour comparer le « granulome fongoïde humain » au « granulome vénérien du chien ».

Peut-être pourrions-nous ajouter un caractère qui a été relevé dans le mycosis fongoïde (cf. article « Mycosis fongoïde de la Nouvelle Pratique Dermatologique, édition Masson, tome V, p. 565, 1936) à savoir la xanthomisation éventuelle, c'est-à-dire l'apparition de gouttelettes graisseuses dans les cellules mycosiques.

Mais c'est en réalité une question de doctrine, indiquée sommairement dans la note à la Société d'Hématologie comme un point de rapprochement entre les deux types de processus tumoral, que nous désirons relever ici : « Il n'est pas jusqu'aux formes sarcomateuses de ce mycosis qui n'apportent un argument d'analogie avec les formes — plus exceptionnelles du reste — malignes, sarcomateuses de la maladie de Sticker. »

C'est, en effet, la question de l'évolution ou de la dégénérescence sarcomateuse du tissu mycosique qui vient en discussion.

La question a été très largement envisagée dans un exposé remarquable du Professeur Artz de Vienne à la Société Française de Dermatologie (12 juin 1947).

« Au premier rang des affections cutanées dont le diagnostic et l'étude pathogénique offrent de grosses difficultés se trouvent sans doute celles qui se manifestent généralement sous la forme de tumeurs, en prenant ce terme dans son acception la plus large, et tout particulièrement celles qu'en raison de leur structure histologique, il faut nommer provisoirement tumeurs granulomateuses. Comme le nom l'indique, elles se rapprochent des affections inflammatoires par leur forme granulomateuse, et des blastomes par leur caractère de tumeurs. Elles occupent donc une position intermédiaire entre les affections inflammatoires et les tumeurs, ce qui rend difficile dans certains cas spéciaux le diagnostic clinique et par suite un classement parmi les syndromes mieux connus. De cette singularité résulte que l'étude de ces processus ne concerne pas seulement le dermatologiste, mais aussi le pathologiste et ne saurait se passer du concours d'autres disciplines spéciales. notamment de l'hématologie. Les représentants principaux de ce groupe des tumeurs granulomateuses sont le mycosis fongoïde d'Alibert et la lymphogranulomatose de Paltauf-Sternberg (granulome de Hodgkin).

« ... La question ci-dessus fut ouverte par une note du pathologiste Aschoff qui, étudiant les modifications des organes internes dans le mycosis fongoïde, parle de formations tantôt mycosidiennes, tantôt sarcomateuses, en latin : sarcomatodes. Dans ce dernier cas, il s'agit pour Aschoff de proliférations d'apparence sarcomateuse semblables à des tumeurs : « Pour les distinguer des « véritables sarcomes on peut, dit notre auteur, parler « en pareil cas de mycosis fongoïde sarcomateux », en latin: *mycosis fungoides sarcomatodes.* Ces modifications

ne sont donc pas considérées comme de véritables tumeurs puisqu'il s'agit seulement de formations sarcomateuses apparemment autonomes évoluant à la manière d'une tumeur. Mais Aschoff, comme avant lui l'école française, en créant les appellations de « diathèse lymphatique » (Gilot) et de « lymphadénie cutanée », suggère également une relation avec l'appareil hémopoiétique. La liaison entre le mycosis fongoïde et la lymphogranulomatose est établie en de nombreux cas, grâce à l'étude clinique et surtout histologique, par l'apparition souvent abondante de cellules géantes à gros noyau ou noyau multiple, qui rappellent les cellules géantes de Sternberg, observées dans le lymphogranulome. Nous nous trouvons donc en face de deux problèmes :

« 1° Le mycosis fongoïde avec formation de nodosités dans les organes internes produit-il des granulomes ou de véritables tumeurs ?

« 2° Quelles sont dans ces cas les relations réciproques du mycosis fongoïde et de la lymphogranulomatose, l'interprétation de ces relations se traduisant pratiquement dans l'établissement de leur diagnostic différentiel réciproque ? »

Artz, ayant ainsi posé la question, la discute à la faveur de cinq observations personnelles et pense pouvoir la résoudre partiellement de la manière suivante :

« Notre première question, quelle est la nature du mycosis fongoïde ?, est-ce un granulome ou un véritable blastome ?, se posera surtout quand il ne s'agit pas simplement de phénomènes cutanés, mais aussi de nodosités dans les organes internes, dans le cœur (cas n° 1), dans le poumon (cas n° 2), dans l'intestin et le pancréas (cas n° 3).

« Paltauf fut le premier à faire l'étude critique des nodosités mycosidiennes des organes internes et il parvient à la conclusion qu'elles ne présentent jamais la structure histologique typique du mycosis fongoïde, mais constituent généralement un amas serré de cellules qui rappelle le lymphosarcome. D'autre part, selon Herxheimer et Martin, il n'est plus possible de contester l'apparition dans les organes internes de véritables nodosités mycosidiennes ne présentant pas la structure lympho-sarcomateuse. Pour citer nos propres observations, le cas n° 1 (nodosités cardiaques) et n° 2 (nodosités pulmonaires) sont une preuve de plus à l'appui de cette thèse. D'autre part, cependant, d'après nos observations personnelles, il faut reconnaître également, sinon toujours du moins dans bien des cas, le bien-fondé de la théorie de Paltauf attribuant aux nodosités des organes internes une structure histologique différente de celle des nodosités cutanées. C'est ce que montre le cas n° 3 (nodosités de l'intestin et du pancréas). Le Professeur Chiari, spécialiste d'anatomie pathologique, interprète les nodosités des organes internes comme des lymphoblastomes, c'est-à-dire comme de véritables tumeurs. Cette conception se justifie par leur caractère de prolifération sarcomateuse autonome, caractère d'une véritable tumeur, mais qui oppose totalement leur structure histologique à celle des nodosités cutanées provoquées par le mycosis fongoïde.

« L'étude de ce cas établit sans doute que de véritables sarcomes peuvent également apparaître dans les organes sous l'effet du mycosis fongoïde, et justifie donc, par analogie avec de nombreux cas de lymphogranulome, en latin : *Granuloma malignum sarcomatosum*, le terme de mycosis fongoïde sarcomateux, en latin : *Mycosis fon-*

goides sarcomatosa. La question reste ouverte de savoir si, selon l'expression d'Aschoff, « de véritables sarco-« mes peuvent naître de semblables proliférations de « cellules, c'est-à-dire du tissu mycosidien. » Car il y a deux manières possibles d'interpréter en dernière analyse le cas n° 3 et d'autres cas analogues...

« ... 2° S'agit-il de granulome ou de blastome dans le cas d'un mycosis fongoïde avec nodosités des organes internes ?

« *a*) Lorsque les nodosités de la peau et des organes présentent la même structure mycosoïde, nous sommes en présence d'un mycosis fongoïde : voir les cas 1, 2, 3 et peut-être 4;

« *b*) Lorsque nous constatons dans les nodosités des organes internes l'existence d'une néoformation sarcomateuse autonome nettement différente des altérations histologiques des nodosités cutanées, nous sommes en présence d'un mycosis fongoïde sarcomateux, en latin : *mycosis fongoides sarcomatosa*, et par conséquent, d'un blastome. »

Voilà donc une granulomatose susceptible d'évoluer vers le blastome, c'est-à-dire vers le lymphosarcome (comme d'ailleurs vers l'état leucémoïde) ; nous admettrons que le monocytome du soi-disant sarcome de Sticker est lui aussi capable, quoique plus rarement puisque notre statistique n'en comporte que quatre cas sur cent, d'évoluer vers le sarcome vrai (non pas vers le lymphosarcome, comme l'indique la terminologie allemande ou américaine, mais vers un type de promonocytome ou de hémocytoblastome malin).

Nous venons donc d'évoquer la granulomatose humaine qui, du seul point de vue histologique et cytologique puisse, dans certaines de ses formes, offrir matière à comparaison avec le sarcome de Sticker. Le mycosis fongoïde ne présente pas d'autres caractères étiologiques, cliniques, évolutifs, qui permettent un rapprochement : la radiosensibilité des deux affections animale et humaine est certes un signe biologique important à retenir, mais c'est un signe banal et dont nous ne tenons à faire ressortir l'importance à propos de l'affection animale que pour montrer combien elle cadre peu avec un diagnostic de « lymphosarcome à cellules rondes », si usité à l'étranger.

Toutefois, dans la mesure où l'affection animale devait, selon les conceptions relatives aux sarcomes transplantables, être classée strictement parmi ces dernières ainsi qu'il ressort de l'étude de De Monbreun et Goodpasture, c'est encore avec le mycosis fongoïde que le rapprochement s'imposait le plus comme l'ont fait ressortir nos maîtres toulousains (Communication à la Société d'Hématologie).

Il en va tout autrement si nous considérons avec plus d'attention les caractères mis en évidence dans le sarcome de Sticker au cours de l'enquête actuelle de nos maîtres toulousains. Le rapprochement avec une granulomatose infectieuse s'impose catégoriquement, et c'est précisément le granulome vénérien de Mc Leod qui, malgré sa dissemblance histologique, nous fournit les éléments d'un parallèle plus valable.

Quels sont, en effet, ces caractères nouvellement mis en lumière ?

Etiologie : Le sarcome de Sticker est sans nul doute une affection vénérienne éminemment contagieuse et l'on peut parler d'épidémie devant les 1.500 cas signalés dans la région toulousaine au cours de cette année.

Clinique : Le caractère à retenir est bien sa bénignité pour la grande majorité des cas puisque l'on retient généralement le chiffre de 4 % d'évolution maligne seulement.

Contagiosité : Le dépôt de pus de balanite en dehors de toute greffe cellulaire suffit à transmettre le contage; il ne s'agit plus d'une tumeur transplantable.

Parasitologie : Que représentent les inclusions intra-protoplasmiques des monocytes du chien qui sont si constantes et si nombreuses qu'elles sont considérées comme caractéristiques ?

Sont-ce des figures de parasites analogues aux corps de Bollinger ? Elles ne révèlent pas de structure mais paraissent constituées sinon par des graisses neutres, comme l'admettent les auteurs américains, du moins par des phospholipides et l'on sait que ce sont des phospholipides qui enrobent aussi assez souvent certains ultra-virus. MM. Nanta et Bazex soulignent aussi l'aspect vacuolaire, si remarquablement figuré dans la planche n° 4; cette vacuolisation se voit de même dans certaines formes de virus (peste équine, fièvre de la vallée du Rift, etc...). De sorte que l'interprétation généralement admise peut être actuellement reconsidérée, et la question d'une forme masquée de virus remise en cause d'autant plus que les corps sphériques libres dans le plasma qui baigne les tumeurs vénériennes et étudiées par MM. Nanta et Bazex viennent compliquer la question. Sur ces dernières images nous avons discuté les interprétations possi-

bles : granulations vitales monocytaires libérées ? figures de désintégration tissulaire ou parasitaire imputables à la suppuration concomitante ? formes masquées de parasites ? C'est cette dernière interprétation qui nous paraît devoir être proposée.

Toujours est-il que nous voilà ramené à une interprétation du sarcome de Sticker plus conforme à son étiologie bien définie de maladie contagieuse et infectieuse. Et puisqu'il s'agit d'une maladie vénérienne, c'est le granulome vénérien de Mc Leod qui vient à l'esprit au moment de chercher un équivalent dans la pathologie humaine.

Or, précisément, ce granulome est pourvu, lui, de figures d'aspect parasitaire — le corps de Donovan — certes encore discutées mais qui paraissent appartenir à des formations parasitaires masquées pouvant soutenir un parallèle, sinon avec les inclusions des tumeurs de Sticker, tout au moins avec d'autres telles que les images du virus de Gönnert.

Il suffit d'évoquer ces faits pour montrer que la question est ainsi renouvelée et que nous ne pouvons plus considérer le soi-disant lymphosarcome du chien comme une simple tumeur transplantable. Ces caractères cliniques, biologiques et évolutifs — à défaut de caractères virologiques qui permettraient à l'heure actuelle d'affirmer un ultra-virus — doivent faire considérer les tumeurs vénériennes comme des lésions certes très aptes à la néoplasie mais encore comparables à des granulomatoses classées, telles que le granulome vénérien de Mc Leod en dépit d'une histologie tout à fait spéciale.

CONCLUSION

I. Le sarcome de Sticker ne doit pas être considéré, du point de vue de sa formule histologique, comme un lymphosarcome mais comme un monocytome réticulaire, apte à évoluer rarement vers le sarcome.

II. Il peut être comparé à certains sarcomes transplantables :

A. soit aux tumeurs non filtrables;

B. soit aux maladies à ultra-virus comprenant :

a) Les unes des processus infectieux à lésions inflammatoires pures (type fièvre aphteuse) dont il doit être séparé ;

b) Les autres, type variole aviaire (diphtérie aviaire), susceptibles dans certaines de leurs formes de déterminer des lésions proliférentes (papillome) ;

c) Des processus néoplasiques, tel que le sarcome de Peyton-Rous, susceptible de présenter des formes d'infection aiguë (chez le poussin), inflammatoire;

d) Des processus tantôt néoplasiques, tantôt inflammatoires, tantôt mixtes, c'est-à-dire selon les cas néoplasiques ou infectieux. Cela parait être le cas des leucémies transmissibles des poules dans lesquelles divers auteurs ont noté qu'il y avait, non seulement des formes purement aplasiques, anémiques (Ellerman et Bang) sans aucune tumeur ni leucémie, mais encore des formes d'in-

fection curables, à peu près inapparentes, (OBERLING et GUÉRIN) qui n'ont rien à voir avec l'évolution d'un sarcome.

Toutefois, il paraît difficile de classer le sarcome de Sticker dans l'un ou l'autre de ces groupes, à l'heure actuelle.

III. La position nosologique de l'affection peut encore être définie par un parallèle avec deux granulomatoses humaines, dont l'une, le mycosis fongoïde, présente des caractères de similitude histologique appréciables, et dont l'autre le granulome vénérien inguinal de Mc Leod, est précisément, malgré sa formule histologique beaucoup plus inflammatoire, une affection vénérienne, dont la parasitologie offre des figures d'inclusions protoplasmiques pouvant être comparées à certaines images du sarcome de Sticker.

VU :

M. le Président de la Thèse :

NANTA.

VU :

Le Doyen :

LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 7 juin 1949.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ANDREWES (C. H.). — *J. Path. and Bact.*, 1936, 43, 23.

ANISSIMOVA (V.). — *Am. J. Cancer*, 1939, 36, 229.

ARTZ. — Com. Soc. Fran. Derm., 12 juin 1947.

AULER (H.) et WERNICKE. — Uber tumoren des Hundes, (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 35, I, 1932).

BARDACH (M.). — *C. R. Acad. d. Sc.*, 1946, 222, 1.146.

BARNES (W. A.) et FURTH (J.). — A transmissible leukemia in mice with atypical cells. (*Am. J. Cancer*, mai 1937, vol. XXX, n° 1, 75, 94).

BARTON (R. L.), CRAIG (R. M.), SCHWEMLEIN (G. X.) et BAUER (T. J.). — Granuloma Inguinale treated with streptomycin. Report of three cases (*Arch. Derm. and Syphilo.*, juillet 1947, vol. LVI, n° 1, p. 1).

BASHFORD (E. F.), MURRAY (J. A.) et CRAMER (W.). — Comparison between the transmission of an infective granuloma of the dog and carcinoma of the mouse (*Scientific Reports of the investigations of the Imperial Cancer Research Fund*, n° 2, Part. 2, p. 33, 1905).

BAUER (J. H.) et PICKELS (E. G.). — *J. Exper. Med.*, 1936, 64, 503.

BEEBE (S. P.) et EWING (J.). — A study of the so called infections lymphosarcoma of dogs (*J. Med. Res.*, 15 (n. s. 10), 209, 1906.

BEEBE (S. P.) et TRACY (M.). — The treatment of experimental tumors with bacterial toxins (*J. A. M. A.*, 49, 1.493, 1907).

BERGELL (P.) et STICKER (A.). — Ueber Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste (*Deutsche Med. Wchnschr.* 33, 1.521, 1907).

Bernard (J.). — L'érythro-leucémie expérimentale provoquée par le goudron (*Le Sang*, 1934, 8, n° 1, pp. 28-38).

— Nouvelles études expérimentales sur les syndromes érythro-leucémiques provoquées par le goudron (*Le Sang* 1934, 8, n° 8, pp. 982-992).

Biach (P.) et Weltmann (O.). — Ueber den wachstumshemmenden Einfluss der Milz auf das Rattensarkom (*Wien klin. Wchnschr.* 26, 1.115, 1913).

Blakemore (F.). — *J. Compar. Path. and Therap.*, 1939, 52, 144.

Bryan (W. R.). — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1946, 6, 225.

Burmester (B. R.), Prickett (C. O.) et Belding (T. C.). — *Cancer Res.*, 1946, 6, 189.

Carr (J. G.). — *Brit. J. Exper. Path.*, 1943, 24, 133.

— *Brit. J. Exper. Path.*, 1942, 23, 206-221.

— *Proc. Roy. Soc. Edimb. B.*, 1944, 52, 54.

Carrel (A.). — *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, 91, 1.067.

Chantrenne (H.). — *Biochem. et Biophysica Acta*, 1947, I, 437.

Claude (A.). — *J. Exper. Med.*, 1935, 61, 41.

— *Science*, 1939, 90, 213.

Claude (A.) et Rothen (A.). — *J. Exper. Med.*, 1940, 71, 619.

Claude (A.), Porter (K. R.) et Pickels (E. G.). — *Cancer Res.*, 1947, 7, 421.

Crile (G. W.) et Beebe (S. P.). — Transfusion of Blood in the transplantable lymphosarcoma of dogs (*J. Med. Res.*, 18 (n. s. 13), 385, 1908).

Curasson (G.). — Peste équine (*Les ultra-virus des maladies animales*, 1943, p. 510).

De Montbreun (W. A.) et Goodpasture (E. W.). — An experimental investigation concerning the nature of contagious lymphosarcoma of dogs (*Amer. J. Cancer*, 1934, 21, 295).

Doljanski (L.) et Pikovski (M.). — *Cancer Res.*, 1942, 2, 626.

DUPLAY et CAZIN. — *Atti del XI Cong. med. internaz., Rome,* 2, 103, 1894. Quoted by Woglom, Wm. H. : The Stydy of Experimental Cancer, Columbia University Press, 1913.

DURAN-REYNALS (F.). — *Yale J. Biol. and Med.,* 1940, 13, 77.
— *Cancer Res.,* 1942, 2, 343.
— Le rôle des virus filtrants dans la genèse du cancer (dans *Actualités Médico-Chirurg., New-York et Bruxelles,* 1946, 13, 19).
— *Cancer Res.,* 1946, 6, 545.

DU VIGNEAUD (V.), SPANGLER (J. M.), BURK (D.), KENSLER (C. J.), SUGIURA (K.) et RHOADS (C. P.). — *Science,* 1942 95, 174.

ELLERMAN (V.) et BANG (O.). — *Zentralbl. F. Bakt.,* 1908, 46, 595.

ENGELBRETH-HOLM (J.). — Spontaneous and Experimental Leukemia in animals, Oliver and Boyd, Londres, 1942

FELDMAN (W. H.). — So called infections sarcoma of the dog in an unusual anatomic situation (*Am. J. Path.,* 5, 183, 1929).

FINDLAY (G. M.). — Fièvre de la vallée du Rift (*Les ultravirus des maladies animales,* 1943, p. 891).

FOULDS (L.). — *Amer. J. Cancer,* 1937, 31, 404.

FURTH (J.). — *Arch. Path.,* 1935, 20, 379.
— Transmission of myeloïd leukemia of mice. Its relation to myeloma (*J. Exper. Med.,* mars 1935, vol. LXI, 3, 423-443).
— *Exper. Med.,* 1936, 63, 127.

FURTH (J.) et KALIN (M. C.). — *Amer. J. Cancer,* 1937, 31, 276.

FURTH, SEIBOLD et RATHBONE. — Experimental Studies on Lymphomatosis of mice (*Am. J. of Cancer,* vol. XIX, pp. 521-604, 1933).

GALL (E. A.) et MALLORY (T. B.). — *Amer. J. Path.,* 1942, 18, 381.

GEISSLER. — Gelungene Carcinom-Ueber tragung beim Hunde (*Verhaudl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir.,* 1895, 24 (Part. I), 87).

GENNARO (A. DE) et GRAZIA (A. DI). — Sull insorgenza di leucimie in topi tratati con idrocarburi policiclici oncogeni (*Richerche sperimentali Hoematologica*, 1937, 18, 707-726).

GOTTSCHALK (R. G.). — *Expériences inédites*, 1941-1942.

— *Cancer Res.*, 1943, 3, 649.

— *Cancer Res.*, 1946, 6, 270.

— *Experiences inédites*, 1947.

— Le rôle des virus dans les tumeurs et leucémies aviaires (*Bull. Ass. Franç. Etude Cancer*, 1948, 35, 329).

GREENSTEIN (J. B.). — Biochemistry of Cancer (*Academic Press, New-York*, 1947, 389).

GREENSTEIN (J. B.) et JENRETTE (W. V.). — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1940, I, 91).

GUÉRIN (M.). — *Revue d'Hématologie*, 1947, 2, 13.

HALL (J. W.) et KNOCKE (F. J.). — Transmission of chloroleukemia of mice (*Am. J. of Path.*, mars 1938, vol. XIV, 2, 217-226).

HORSFALL (F. L.) et GOODNER (K.). — *J. Immunol.*, 1936, 31, 135.

HUNTER (J. W.), LAWS (G. M.) et LOEB (L.). — Quoted by Opie (E. L.) (*Experimental study of the leucemias and lymphomata, Medecine*, 1928, 7, 31).

KAALUND-JORGENSEN (O.). — Experimental studies on a transmissible myclomatosis (reticulosis) in mice (*Acta Radiologica Supplementum XXIX. Copenhagen*, 1936).

KABAT (E. A.) et FURTH (J.). — *J. Exper. Med.*, 1940, 71, 55.

— *J. Exper. Med.*, 1941, 74, 257.

— *J. Exper. Med.*, 1942, 76, 543.

KINOSITA (R.). — *Yale J. Biol. and Med.*, 1940, 12, 287.

KORTEWEG (R.). — Eine überimpfhare Leukosarcomatose bei der Maus (*Zeitschr. für Krebsf.*, 1920, 29, 455-476)

LANDSTEINER (K.) et SIMMS (S.). — Production of heterogenetic antibodies with mixtures of the binding part of the antigen and protein (*J. Exper. Med.*, 38, 127, 1923).

LAFFORET-FURIET (J.). — Tumeurs filtrables de la poule (*Les ultra-virus des maladies animales, Levaditi, Lépine et Verge,* 1943, 1.039).

LAPLANE (R.) et BERNARD (J.). — Etudes anatomiques sur les syndromes érythro-leucémiques provoqués chez le rat par le goudron (*Le Sang,* 1934, 8, n° 8, 992-999).

LÉPINE (P.). — Pneumopathies à virus de la souris (*Les ultra-virus des maladies animales,* 1943, 943).

LUDFORD (R. J.). — *Amer. J. Cancer,* 1937, 31, 414.

LUMSDEN (T.). — Tumour immunits (*Am. J. Cancer,* 1931, 15, 563).

MAC INTOSH (J.). — *Brit. J. Exper. Path.,* 1933, 14, 422.

MAC INTOSH (J.) et SELBEI (F. R.). — *Brit. J. Exper. Path.,* 1939, 20, 40.

MARSHAK (L.), BARTON (R. L.) et BAUER (T. J.). — Granuloma inguinale : A Review of the Litterature and a Report of Ninety-Seven Cases, with a Note on streptomycin Therapy (*Arch. Derm. and Syphilo.,* mai 1948, vol. LVII, n° 5, p. 858).

MICHALOWSKY (L.). — *Virchow's Archiv. f. Path. Anat.,* 1929, 274, 319.

MILLER (J. A.), MINER (D. L.), RUSCH (H. P.) et BAUMANN (C. A.). — *Cancer Res.,* 1941, I, 699.

MORGENRATH (J.) et BIELING (R.). — Amboceptoren und Receptoren (*Biochem. Ztschr.,* 1915, 68, 85).

MOTTRAM (J. C.) et RUSS (S.). — Observations et experiments on the susceptibility and immunity of rats towards Jensen's rat sarcoma (*Proc. Roy. Soc.,* Series B, 90, I, 1917-1918).

MURPHY (J. B.) et STURM (E.). — *Cancer Res.,* 1941, I, 609.

NANTA, LASSERRE, BAZEX et PUGET. — *Com. Soc. Derm. Paris,* 10 mars 1949.

— *Com. Soc. Hémato. Paris,* 17 mars 1949.

NOWINSKY. — Dissertation, St. Petersburg, 1877. Anoted from Sticker (*Arch. f. Klin. Chir.,* 1906, 78, 774).

OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — *Bull. Ass. Franç. Et. Cancer,* 1933, 20, 326.

OBERLING (Ch.), GUÉRIN (M.) et BOIC (V.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 559.

OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — *Le Sang*, 1934, 8, 892.

OBERLING (Ch.), GUÉRIN (M.) et GUÉRIN (P.). — Leucémies spontanées et transplantables du rat (*Bulletin du Cancer*, tome 28, n° 2, février 1939).

OLSON (C.). — *Cancer Res.*, 1944, 4, 707.

PEACOCK (P. R.). — *Cancer Res.*, 1946, 6, 311.

PENTIMALLI (F.). — *Bull. Ass. Franç. Et. Cancer*, 1935, 24, 311.

PORTER (K. R.) et THOMPSON (H. P.). — *Cancer Res.*, 1947, 7, 431.

RASK-NIELSEN (R.). — Experimental studies on transplantable aleukemie Myclomatosis in white rats (*Acta path. et microbiol., Scandin.*, 1938, vol. XV, fasc. 3, pp. 285-300).

REINHARD (M. C.), GOLTZ (H. L.) et WARNER (S. G.). — *Cancer Res.*, 1945, 5, 101.

RICHTER (M. N.) et MAC DOWELL (E. C.). — *Studies on* mouse leukemia. The experimental transmission of leukemia (*J. of Esper. Med.*, avril 1930, pp. 659-673).

ROUS (P.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1911, 56, 198.

ROUSSY (G.) et GUÉRIN (M.). — *Presse Médicale*, 11 juillet 1942, 445.

SANFELICE. — Riforma med., 1904. Quoted by Basford, Murray and Cramer (*Scientirc Reports of the investigations of the Imperial Cancer Research Fund*, n° 2, Part. 2, p. 37, 1905).

SMITH (G. B.) et WASHBOURN (J. W.). — Infective venereal tumors in dogs (*Tr. Path. Soc., London*, 1897, 48, 310).

— Infective venereal tumors in dogs (*J. Comp. Path. and Therap.*, 1898, II, 41).

— Infective sarcoma in dogs (*Brit. M. J.*, 1899, 2, 1.346).

SONNEBORN (T. M.). — *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1943, 29, 329.

SPIEGELMAN (S.) et KAMEN (M. D.). — *Science*, 1946, 104, 581.

Stanley (W. M.). — Chemical Structure and the mutation of Viruses (*Virus Diseases, Cornell University Press, Ithaca, New York*, 1943, p. 39).

Stern (K. G.) et Duran-Reynals (F.). — *Science*, 1939, 89, 609.

Stern (K. O.) et Kirschbaum (A.). — *Science*, 1939, 89, 610.

Sticker (A.). — Transplantables Lymphosarcom des Hundes (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1904, I, 413.

— Infectiöse und krbsige Geschwülste an den aüsseren Geschlects organen des Hundes (*Arch. f. Klin. Chir.*, 1906, 78, 773).

— Transplantables Rundzellensarkom des Hundes (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1906, 4, 227).

— Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Atoxyl und fremdartiges Eiweiss (*Berl. Klin. Wchnschr.*, 1908, 45, 1.391).

Storti (E.). — Identité étiologique et nature néoplasique des formes aiguës et chroniques de la leucémie myéloïde chez la souris. Analogies avec la leucémie myéloïde humaine (*Paris Médical*, 7 août 1937, n° 32, pp. 97-110).

Storti (E.) et Storti (R.). — Modifications morphologiques du sang et des organes hématopoïétiques provoquées chez le rat blanc par des injections intramédullaires de 1-2 benzopyrène (*Le sang*, 1937, t. II, n° 7, pp. 749-753).

Stubbs (E. L.) et Furth (J.). — *J. Exper. Med.*, 1935, 61, 593.

Verge (J.). — Varole aviaire (*Les ultra-virus des maladies animales*, 1943, p. 431).

Wade (H.). — An experimental investigation of infective sarcoma of the dog, with a consideration of its relationship to cancer (*J. Path. and Bact.*, 1908, 12, 384).

Wehr. — Weitere Mitteilungen über die positiven Ergebnisse der Carcinom-Uberimpfungen von Hund auf Hund (*Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir.*, 1889, 18 (Pt. 2), 86).

WERTHEIM (L.) et SMITH (G. S.). — Mycosis fungoides (*Arch. Derm. and Syphilo.*, avril 1948, vol. LVII, n° 4, p. 625).

WHITE (C. P.). — Contagious growth in dogs (*Brit. M. J.*, 1902, 2, 176).

WILENS (S. L.) et SPROUL (E. F.). — Spontaneous leukemia and chloro-leukemia in the rat (*Amer. J. of Path.*, mars 1936, vol. XII, n° 2, pp. 249-257).

WOGLOM (W. H.). — The Study of Experimental Cancer (*A Review, Columbia, University Press, New York*, 1913) — Immunity to transplantable tumors (*Cancer Rev.*, 1929, 4, 129).

***

Nous ne retenons dans notre bibliographie que quelques études parmi tant d'autres, se rapportant plus spécialement au sujet de notre thèse.

TABLE DES MATIERES

PRÉFACE. 9

INTRODUCTION. 11

CHAPITRE PREMIER : Sarcome de Sticker. 21

CHAPITRE II : Caractères généraux comparés de quelques tumeurs transmissibles. 41

CHAPITRE III : Microbiologie. — Figures parasitaires ou pseudo-parasitaires. 47

CHAPITRE IV : Histiocytoses humaines. 75

CONCLUSION. 97

BIBLIOGRAPHIE. 99

TABLE DES MATIÈRES